

TARTU ÜLIKOOL

Sporditeaduste ja füsioteraapia instituut

Sandra Pügi

**Botulismi neurotoksiin tüüp-A süstid kombineeritult füsioteraapiaga – mõju spastilise
dipleegia diagnoosiga laste alajäsemete lihaste spastilisusele ja liigutuslikule
tegevusvõimele**

**Botulinium neurotoxin type-A injections combined with physiotherapy – impact on
lower limb muscle spasticity and motor ability in children with spastic diplegia**

Magistritöö

Füsioteraapia õppekava

Juhendaja(d):

Lektor, PhD, Sokk

Doktorant, MSc, Mets

Füsioterapeut, MSc, Jesse

Tartu, 2018

SISUKORD

Töös kasutatud lühendid	4
Töö lühiülevaade	5
Abstract.....	6
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	7
1.1 Spastiline tserebraalparalüüs.....	7
1.2 Sekkumismeetodid lihaste spastilisuse leevendamiseks	8
1.3 Füsioterapeutilised sekkumismeetodid lihaste spastilisuse leevendamiseks	8
1.4 BoNT-A süsti toime.....	9
1.5 BoNT-A süstide efektiivsus.....	9
1.5.1 BoNT-A mõju lihaste spastilisusele.....	10
1.5.2 BoNT-A mõju lihaspikkusele ja liigesliikuvusele	11
1.5.3 BoNT-A süstide mõju lihasjõule.....	11
1.5.4 BoNT-A mõju liigutuslikule tegevusvõimele	12
2.1 Füsioterapeutiline sekkumine pärast BoNT-A süste.....	12
2.1.1 Füsioteraapia tunni sisu BoNT-A süstimisjärgselt.....	13
2. EESMÄRK JA ÜLESANDED	15
3. METOODIKA.....	16
3.1 Vaatlusalused	16
3.2 Uurimismeetodid	17
3.2.1 Tardieu skaala ja põlvede vahekauguse test	17
3.2.2 GMFM-66 test	18
3.3 BoNT-A süstimine.....	19
3.4 Füsioteraapia ja ortooside kasutamine	19
3.5 Uuringu korraldus	19
3.6 Andmete statistiline töötlus	20
4. TÖÖ TULEMUSED	21
4.1 Lihaste spastilisuse muutused EG1 grupis neli nädalat pärast BoNT-A süste	21
4.2 Lihaste spastilisuse muutused EG1 grupis neli kuud pärast BoNT-A süste.....	22
4.3 Lihaste spastilisuse muutuste püsimine EG1 grupis.....	22
4.4 Lihaste spastilisuse muutused KG1 grupis neli kuud pärast alghindamist.....	22
4.5 Lihaste spastilisuse muutuste võrdlus EG1 ja KG1 gruppide vahel neli kuud pärast alghindamist.....	23
4.6 Lihaste spastilisuse muutused EG2 grupis neli nädalat pärast BoNT-A süste	24
4.7 Lihaste spastilisuse muutused EG2 grupis neli kuud pärast BoNT-A süste.....	25

4.8 Lihaste spastilisuse muutuste püsimine EG2 grupis	25
4.9 Lihaste spastilisuse muutused KG2 grupis neli kuud pärast alghindamist	26
4.10 Lihaste spastilisuse muutuste võrdlus EG2 ja KG2 gruppide vahel neli kuud pärast alghindamist	26
4.11 GMFM-66 muutused pärast BoNT-A süste	27
5. TULEMUSTE ARUTELU	28
5.1 BoNT-A süstide lühiajaline efekt lihaste spastilisusele	28
5.2 BoNT-A süstide efekti püsimine	29
5.3 BoNT-A süstide pikaajaline efekt lihaste spastilisusele	30
5.4 Liigutusliku tegevusvõime muutused pärast BoNT-A süste	32
5.5 Füsioteraapia seos lihaste spastilisuse ja liigutusliku tegevusvõime muutustega	33
5.6 Uuringu limiteerivad faktorid ja praktilised väljundid	33
6. JÄRELDUSED	35
KASUTATUD KIRJANDUS	36
LISAD	41
TÄNUAVALDUS	47
Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	48

Töös kasutatud lühendid

AFO	ingl k <i>ankle-foot orthosis</i> , eesti k jalalaba-hüppeliigese ortoos
BoNT-A	botulismi neurotoksiin tüüp-A
CES	ingl k <i>clinical effect size</i> , eesti kliinilise efekti suurus
CG1	ingl k <i>control group 1</i> , BoNT-A süste mittesaanud kontrollgrupp 1, PCI III-IV
CG2	ingl k <i>control group 2</i> , BoNT-A süste mittesaanud kontrollgrupp 2, PCI I-II
DSR	dorsaalne selektiivne risotoomia
EG1	BoNT-A süste saanud eksperimentaalgrupp 1, PCI III-IV raskusaste
EG2	BoNT-A süste saanud eksperimentaalgrupp 2, PCI I-II raskusaste
GMFCS	ingl k <i>Gross Motor Function Classification System</i>
GMFM-66	ingl k <i>Gross Motor Function Measure-66</i>
KG1	BoNT-A süste mittesaanud kontrollgrupp 1, PCI III-IV raskusaste
KG2	BoNT-A süste mittesaanud kontrollgrupp 2, PCI I-II raskusaste
M	meessugu
SP	ingl k <i>spastic diplegia</i> , eesti k spastiline dipleegia
R1	liigesnurk kiirel passiivsel liigutusel
R2	liigesnurk aeglasel passiivsel liigutusel
PCI	tserebraalparalüüs
PROM	passiivne liigesliikuvus

Töö lühiülevaade

Eesmärk: Analüüsida ning võrrelda füsioteraapia ja botulismi neurotoksiin tüüp-A (BoNT-A) süstide koostoimet ning ainult füsioteraapia mõju 6-12aastaste tserebraalparalüüsi (PCI) spastilise dipleegia diagnoosiga laste alajäsemete lihaste spastilisusele ja liigutuslikule tegevusvõimele Eestis.

Metoodika: Vaatlusalusteks oli kümme *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) skoori järgi I-IV raskusastmega PCI spastilise dipleegia diagnoosiga last (keskmine vanus $8,9 \pm 1,4$ aastat), kellest viis said lisaks füsioteraapiale ka BoNT-A süste alajäsemetesse (eksperimentaalgrupid) (EG1 ja EG2) ning ülejäänud viis moodustasid kontrollgrupid (KG1 ja KG2), kes said ainult füsioteraapiat. Lihaste spastilisust hinnati Tardieu skaalaga ning liigutuslikku tegevusvõimet *Gross Motor Function Measure-66* (GMFM-66) testiga.

Tulemused: Neli nädalat pärast BoNT-A süste ilmnes, et PCI spastilise dipleegia III-IV diagnoosiga lastel esines lühiajaline spastilisuse leevenemine kõikides BoNT-A süste saanud lihastes: *m. gastrocnemiuses* (ingl k *clinical effect size* CES 0,83) ja *hamstring*lihastes (CES 0,53) kui ka puusaliigese aduktorlihastes (suurenesid nii R1 kui R2, CES 1,69 ja 2,36), kuid enamjaolt unilateraalselt. I-II raskusastmega lastel oli neli nädalat pärast BoNT-A süste märgata spastilisuse leevenemist enim *m. gastrocnemiuses* (CES 1,32 ja 0,98), kuid *m. soleuses* unilateraalselt (CES 3,93). Neli kuud pärast BoNT-A süste säilis toime III-IV raskusastmega laste *m. gastrocnemiuses* (CES 1,20 ja 0,58) ja *hamstring*lihastes (CES 0,81). I-II raskusastmega säilis spastilisuse leevenemise pärast BoNT-A süste ainult *m. gastrocnemiuses* (CES 0,77). Võrreldes KG1-ga esines III-IV raskusastme lastel märkimisväärne spastilisuse leevenemine neli kuud pärast BoNT-A süste lisaks eelnimetatud lihastele ka BoNT-A mittesaanud *m. soleuses* (CES 0,99). Võrreldes KG2-ga esines I-II raskusastme lastel märkimisväärne spastilisuse leevenemine *hamstring*lihastes (CES 1,06), olenemata asjaolust, et ükski laps ei saanud BoNT-A süste *hamstring*lihastesse. Liigutuslikus tegevusvõimes nelja kuuga märkimisväärsed muudatusi ei toimunud.

Kokkuvõte: PCI spastilise dipleegia diagnoosiga III-IV raskusastme laste puhul on BoNT-A süstide kombineeritud ravi füsioteraapiaga efektiivsem kui ainult füsioterapeutiline sekkumine. Ka I-II raskusastme BoNT-A süste saanud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste puhul on lühiajaline spastilisuse leevenemise efekt olemas. Neli kuud on liiga lühike aeg, et PCI diagnoosiga lastel liigutuslikus tegevusvõimes märkimisväärsed muudatusi toimuks.

Märksõnad: Tserebraalparalüüs, botulismi neurotoksiin tüüp-A, spastilisus, füsioteraapia

Abstract

Aim: To analyse and compare the effect of botulinium neurotoxin type-A (BoNT-A) injections combined with physiotherapy and only physiotherapy on muscle spasticity of lower limb and motor ability in 6-12 years old children with spastic diplegia (SP) in Estonia.

Methods: Ten children (mean age 8.9 ± 1.4 years) with SP were included in the study, GMFCS scores of SP between I-IV. Five children were in experimental groups (EG1 and EG2) and received combined intervention of physiotherapy and BoNT-A injection in lower limbs. Control groups (CG1 and CG2) consisted of five SP children, who received only physiotherapy. Muscles spasticity was measured with Tardieu scale and motor ability with GMFM-66.

Results: After the BoNT-A injections, there were significant reduction in spasticity in both EG1 and EG2 groups. Short-term effects occurred in m. gastrocnemius (*clinical effect size* CES 0,83), hamstring (CES 0,53) and hip adductor muscles (R1 and R2 increased, CES 1,69 ja 2,36) in EG1 of SP III-IV at four weeks assesment, but changes were mainly unilateral. Spasticity of m. gastrocnemius (CES 1,32 ja 0,98) and unilateral m. soleus (CES 3,93) was reduced in EG2 of SP I-II after four weeks. Positive effects persisted in m. gastrocnemius (CES 1,20 ja 0,58) and hamstring muscles (CES 0,81) in EG1 of SP III-IV four months after injections. Four months after BoNT-A injections m. gastrocnemius (CES 0,77) spasticity remained reduced unilaterally in EG2 of SP I-II. Comparing the long-term results, it can be seen that spasticity of EG1 of SP III-IV reduced more than CG1, even in non-BoNT-A injected m. soleus (CES 0,99). Same effect occured in the EG2 of SP I-II: non-BoNT-A injected hamstring (CES 1,06) spasticity was reduced compared to CG2. Changes in motor ability didn't occured during four month period.

Conclusion: BoNT-A injections combined with physiotherapy has positive short-term effects on reduction of muscles spasticity of lower limbs in SP children in stages I-IV. Physiotherapy alone showed no great benefits on muscles spasticity in children with SP. Four month intervention time is too short to have significant effect on motor ability of SP children.

Keywords: Cerebral palsy, botulinium neurotoxin type A, spasticity, physiotherapy

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1 Spastiline tserebraalparalüüs

Tserebraalparalüüsi (PCI) diagnoos kirjeldab arenguhäireid lapse liikumismustrites ja rühis, põhjustades liikumiskiiranguid, mis tulenevad mitteprogressiivsetest häiretest loote või vastsündinud lapse ajus (Bax *et al.*, 2005). Ajukahjustus tekib lapse pre-, peri- või postnataalses perioodis. Erinevate PCI diagnoosi vormidega laste magnetresonantstomograafia uuringud on näidanud erinevaid peaaegu patoloogiaid: periventrikulaarne valgeaine kahjustus, fokaalne isheemiline/hemorraagiline kahjustus, difuusne entsefalopaatia, basaalganglioni kahjustus ja aju väärarendid (Robinson *et al.*, 2009).

Üldjuhul ei ole PCI diagnoosiga lastel ainult motoorne defitsiit, vaid lisanduvad ka häired kognitiivses funktsioonis, sensorikas, suhtlemises ja käitumises. PCI-d võib pidada staatiliseks ajukahjustuseks, sest see põhjustab püsivat seisundi häirumist (Strobl *et al.*, 2015). PCI-d ei saa diagnoosida, kui liikumismustrite kõrvalekallete ja rühihäirete väljendusmisperiood on lühike, haigus progresseerub või lapsel on ainult vaimne defitsiit (Bax *et al.*, 2005).

PCI-l on kolm alatüüpi: dipleegia, hemiparees ning tetraparees (Robinson *et al.*, 2009) ning nende raskusastmeid klassifitseeritakse tegevusvõime ja vanuse alusel. Selleks kasutatakse *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) skoori, mis kirjeldab, mida teatud vanuses ja raskusastmes PCI diagnoosiga laps peaks suutma teha. GMFCS alusel jagatakse PCI diagnoosiga lapsed I-V raskusastmesse. Vastavalt I aste on kõige kergem ja V kõige raskekujulisem (Palisano *et al.*, 1997). Howard *et al.* (2005) leidsid, et suurriikides Austraalias ja Rootsis on levinuim PCI raskusaste I (35%) ning sagedaseim PCI vorm on spastiline. Tartu linnas ja maakonnas esines PCI spastilise dipleegia vormi kõige rohkem (Stelmach *et al.*, 2001), kuid käesoleva töö autoril puuduvad andmed terves Eestis levinuima PCI raskusastme ja vormi kohta.

Ligikaudu 80% PCI vormidest on seotud lihaste spastilisusega, muutes selle üheks peamiseks sümptomiks. Lihaste spastilisust kirjeldatakse kui tekkivat vastupanu passiivsele liigesliikuvusele (PROM-le) ning seda peetakse liigutuse kiirusest sõltuvaks. Lihaste spastilisus takistab tahtele alluvate liigutuste sooritamist ning võib põhjustada lihaste lühenemist niivõrd, et liigeses võib tekkida kontraktuur (Sanger *et al.*, 2003). Tänapäeval on mitmeid erinevaid sekkumismeetodeid, millega lihasspastilisust leevendada ja seeläbi oletatavalt ka lapse elukvaliteeti parandada (Strobl *et al.*, 2015).

1.2 Sekkumismeetodid lihaste spastilisuse leevendamiseks

PCI diagnoosiga laste lihasspastilisuse leevendamiseks pole ühtset lähenemisviisi (Strobl *et al.*, 2015). Kirjanduses leidub erinevaid meetodeid, mida saab piltlikult jagada kaheks:

1. Invasiivsed spastilisuse leevendamise meetodid
 - Dorsaalne selektiivne risotoomia (DSR) (Heinen *et al.*, 2010)
 - Intratekaalne baclofenpump (Hasnat & Rice, 2015)
2. Mitte-invasiivsed spastilisuse leevendamise meetodid
 - Botulismi neurotoksiin tüüp-A (BoNT-A) süstid (Eek & Nimmelmann, 2016)
 - Suukaudsed baclofen või tizanidiin põhised ravimid (Dai *et al.*, 2016)
 - Kombineeritud sekkumine: BoNT-A süst koos suukaudse ravimiga (Dai *et al.*, 2016)
 - Keemiline deinnervatsioon (nt *phenoli* põhise neurolüütlise bloki kasutamine) (Gonnade *et al.*, 2017)
 - Ortoosid ja lahastamine (Heinen *et al.*, 2010)
 - Füsioteraapia (Heinen *et al.*, 2010)

1.3 Füsioterapeutilised sekkumismeetodid lihaste spastilisuse leevendamiseks

Lucena-Anton *et al.* (2018) leidsid, et 5-10-minutiline soojendus koos venitusteraapiaga ning seejärel 45-minutiline hippoteraapia sessioon on efektiivne sekkumine puusaliigese aduktorlihaste spastilisuse leevendamiseks PCI diagnoosiga lastel. Käesoleva töö autor arvab, et see efekt on tingitud ennekõike pikast püsivast venitusest puusaliigeste aduktorlihastele ja saab järeldada, et üheks spastilisuse käsitusmeetodiks PCI diagnoosiga lastel on venitusteraapia. Samuti võib rolli mängida hobuse kehasoojus ja seega soojaravi positiivne efekt spastilisuse leevendamisel (Bertoti, 1988; Giagazoglou *et al.*, 2012 kaudu). Theis *et al.* (2013) leidsid samuti oma teadustöös, et venitusteraapia on efektiivne sekkumine spastilise lihase pikkuse säilitamiseks PCI diagnoosiga lastel. Tupimai *et al.* (2017) uuringus kasutati venitusteraapiana 30-40-minutilist seisulauas seismist. Nad leidsid, et kogu keha vibratsioon pärast venitusteraapiat on spastilisuse leevendamiseks efektiivsem sekkumine kui ainult venitamine. Pin (2007) leidis, et staatilised keharaskuse siirdamise harjutused on samuti efektiivne sekkumismeetod spastilisuse leevendamiseks. Miller *et al.* (2017) leidsid oma teadusuuringus, et kombineeritud sekkumine Astym teraapiast, venitusharjutustest, lihasjõudu suurendavatest harjutustest, neuromuskulaarsest treeningust ja kõnnitreeningust on efektiivne meetod lihasepikkuse suurendamiseks, lihasjõudluse ning kõnnimustri parandamiseks, kuid need lihaste spastilisust ei mõjuta. Park & Kim (2017) leidsid, et neuroarengulisele printsiipidele põhinev füsioterapeutiline sekkumine, mis soodustab normilähedaste

liigutustrite taastamist ja vähendab spastilisi liigutusi, on efektiivne meetod alajäsemete lihaste spastilisuse leevendamiseks, kui sekkumine kestab vähemalt üks aasta. Käesoleva töö autor on arvamisel, et füsioteraapia on lihaste spastilisuse käsitlemisel toetava toimega ning vajab hea efekti saavutamiseks pikaajalist sekkumist. Kasuks võiks tulla füsioteraapia kombineerimine teiste spastilisust leevendavate meetoditega.

1.4 BoNT-A süsti toime

Botulinium neurotoksiin on mikroobne proteiin, millel on seitse erinevat tüüpi (A-G). BoNT-A süste tehakse otse lihasesse, mille spastilisust tahetakse leevendada. Toimemehhanism seisneb süstitava lihase deinnerveerimises: ravimiga pidurdatakse neurotransmitteri vabanemist neuromuskulaarsest sünapsist, mistõttu blokeeritakse närviimpulsside jõudmist lihasesse, vähendades seeläbi lihaste üleaktiivsust (Simpson *et al.*, 2008). Võrreldes suukaudsete ravimitega, millede kõrvalmõjudeks peetakse unisust ja uimasust, peetakse BoNT-A süste laste puhul ohutumaks sekkumismeetodiks (Moeini-Naghani *et al.*, 2016). PCI diagnoosiga laste puhul kasutatakse ka kombineeritud sekkumist, kus tehakse nii BoNT-A süst kui manustatakse ka suukaudset ravimit, vähendades nii suukaudse ravimi kõrvalmõjusid (Dai *et al.*, 2016).

1.5 BoNT-A süstide efektiivsus

BoNT-A süstide arvatav positiivne efekt liigutuslikule tegevusvõimele peaks ilmnema järgnevate näitajate muutumise kaudu:

- spastilisuse leevenemine (Scholtes *et al.*, 2007; Löwing *et al.*, 2016)
- süstitava spastilise lihase koaktivatsiooni vähenemine agonistlihase pingutumisel (Bandholm *et al.*, 2012)
- aktiivse ja passiivse liigesliikuvuse suurendamine (Colovic *et al.*, 2014)
- lihaspikkuse suurendamine (Scholtes *et al.*, 2007)
- tahtelise lihasjõu produtseerimise võime suurendamine (Eek & Nimmelmann, 2016)
- selektiivse motoorse kontrolli paranemine (Löwing *et al.*, 2016)

Maksimaalset efekti võib märgata neli kuni kuus nädalat pärast BoNT-A süsti saamist (Eek & Nimmelmann 2016), kuid BoNT-A süstide toimeaeg võib olla erinev. Scholtes *et al.* (2007) leidsid, et pärast BoNT-A süste ilmnenu lihaspikkuse suurenemine säilis 24 nädalat, kuigi kõnniparameetrite ja spastilisuse leevenemise näitajad olid selleks ajaks taandunud. Colovic *et al.* (2014) uuringus osalenutel säilis BoNT-A süstimisjärgselt saavutatud hüppeliigese PROM-i paranemine ka kuus kuud pärast süstimist.

BoNT-A süstide koguarvu piiri pole paika pandud ja see on väga varieeruv. Süstide arv võib kõikuda 1-7 (Mesterman *et al.*, 2014) kuni lausa 15 süstini (Valentine *et al.*, 2016). BoNT-

A süstide efektiivsus on individuaalne – osad lapsed reageerivad hästi, mõnele toime puudub ning osade laste seisund võib pärast BoNT-A süsti isegi halveneda (Löwing *et al.*, 2016). Halvenemise all võib mõelda kõrvalmõjude ilmnemist, nagu näiteks paistetust, hematoom või lokaalne lihasjäõu langus. Näiteks lokaalset lihasjäõu langust esines antud uuringus 12/242 vaatlusalustest, millest saab järeldada, et BoNT-A süstid on suhteliselt ohutu sekkumismeetod (Mesterman *et al.*, 2016). On välja toodud mitmeid faktoreid, mis võiksid mõjutada BoNT-A süstide efektiivsuse kujunemist, ja millega peab arvestama enne BoNT-A süsti tegemist. BoNT-A süsti efektiivsuse kujunemine võib sõltuda:

- BoNT-A annusest (Hong *et al.*, 2017)
- õigest süstitavate lihaste valikust (Hong *et al.*, 2017)
- vanusest (Hong *et al.*, 2017)
- süstimisjärgsesest sekkumisest (füsioteraapia ja/või lahastamine/ortoosid) (Jang & Sung, 2014; Hong *et al.*, 2017; Dai & Demiryürek, 2017; Park *et al.*, 2010)
- eelnenud BoNT-A süstide arvust (Yap *et al.*, 2010; Hong *et al.*, 2017)

On leitud, et nendel PCI diagnoosiga lastel, kelle eelnevas haigusanamneesis on olnud kaks või vähem BoNT-A süstimist, saavutavad esimeste süstekordadega kõnniparameetrites paremad tulemused kui kordussüstidega (Hong *et al.*, 2017). See võib olla tingitud asjaolust, et BoNT-A korduvsüstimistel ilmneb resistentsuse fenomen, mis langetab järgneva BoNT-A süsti efektiivsust kuni 50% (Berweck & Heinen 2004; Dai *et al.*, 2016 kaudu). BoNT-A süstide efekt võib sõltuda ka süstimisjärgsest lahastamisest (Dai & Demiryürek, 2017). Strobl *et al.* (2015) kinnitavad, et BoNT-A süste ei tohiks teha kõikidesse spastilistesse lihastesse, vaid spetsialistid peavad valima sobiva lähenemisviisi, mis aitaks maksimaalselt parandada lihase funktsiooni ja toetada motoorika arengut. Peamised lihased, mida süstitakse on need, mis spastilisuse tõttu takistavad järgmise motoorse versteposti saavutamist. Näiteks tehakse BoNT-A süstid nendesse lihastesse, mis on seotud liigese kontraktuuri tekkimisega. Samas need spastilised lihased, mis lubavad erinevaid ülesandeid sooritada läbi kompensatoorsete mehhanismide, jäetakse tihtipeale süstimata (Strobl *et al.*, 2015).

1.5.1 BoNT-A mõju lihaste spastilisusele

Kuna BoNT-A süst tehakse otse lihasesse, peaks PCI diagnoosiga lastel pärast sekkumist spastilisus leevenema (Chaleat-Valayer *et al.*, 2011; Elliott *et al.*, 2013; Jang & Sung, 2014; Park *et al.*, 2014; Strobl *et al.*, 2015). Scholtes *et al.* (2007) leidsid, et võrreldes kontrollgrupis olnud PCI dipleegia diagnoosiga lastega leevenes BoNT-A süste saanud sama diagnoosiga laste lihasspastilisus *hamstring*lihastes, *m. gastrocnemius*es ja *m. soleus*es. Löwing

et al. (2016) kinnitasid samuti, et BoNT-A süste saanud PCI diagnoosiga laste hüppeliigese plantaarfleksorite spastilisus oli leevenenud, kui tehti korduvhindamine kolm kuud pärast süsti. Ka Jang & Sung (2014) leidsid, et Tardieu skaala järgi oli lihaste spastilisus (kiire ja aeglase liigutuse vahe) neli nädalat pärast BoNT-A süsti märkimisväärselt langenud, kuid algtase taastus 12 nädalat pärast BoNT-A süsti. Bandholm *et al.* (2012) hindasid PCI diagnoosiga laste dorsaalfleksorite submaksimaalset isomeetrilist jõudlust ning leidsid, et pärast BoNT-A süste toimus edasiareng tänu spastilise lihase koaktivatsiooni vähenemisele dorsaalfleksorite pingutamisel. Dai & Demiryürek (2017) said oma uuringus vastupidiseid tulemusi. Nad leidsid, et BoNT-A süstidel koos lahastamisega on positiivne efekt puusaliigese aduktorlihaste spastilisuse leevenemisel, kuid ainult BoNT-A süstide saanute grupil efekti ei ilmnunud, millest käesoleva töö autor järeldab, et BoNT-A süstide ravi võib olla efektiivsem kombineerituna teiste sekkumismeetoditega.

1.5.2 BoNT-A mõju lihaspikkusele ja liigesliikuvusele

Mesterman *et al.* (2014) leidsid oma uuringus, et BoNT-A süstid on efektiivsed hüppeliigese liigesliikuvuse säilitamiseks või suurendamiseks ja ka funktsionaalse võimekuse parandamiseks. Yap *et al.* (2010) leidsid, et BoNT-A süstimise järgselt hüppeliigese PROM suurenes märkimisväärselt sedavõrd, et enamus uuritvatest saavutasid hüppeliigese nullasendi. Löwing *et al.* (2016) leidsid, et hüppeliigese dorsaalfleksiooni PROM ulatus pärast BoNT-A süsti suurenes, kuid seejärel hakkas järjest vähenema ning pikaajalist positiivset efekti ei ilmnunud. Jang & Sung (2014) leidsid samuti, et hüppeliigese liigesliikuvus suurenes märkimisväärselt nii 4 kui 12 nädalat pärast BoNT-A süsti. Kui alguses oli hüppeliigese liikuvus $8,2 \pm 2,4$ kraadi, siis neli nädalat hiljem oli $13,7 \pm 2,1$ kraadi ning 12 nädalat pärast BoNT-A süsti $14,2 \pm 2,3$ kraadi. On leitud, et PCI dipleegia diagnoosiga laste *hamstring*lihaste ja *m.gastrocnemiuse* lihaspikkus suurenesid märkimisväärselt pärast BoNT-A süstide saamist (Scholtes *et al.*, 2007).

1.5.3 BoNT-A süstide mõju lihasjõule

Williams *et al.* (2013) kinnitasid, et BoNT-A süstimisjärgselt ei lange lihaste kogumaht (ingl k *total muscle group volume*) ega lihasjõud. Ka Eek & Nimmelmann (2016) leidsid, et PCI diagnoosiga laste hüppeliigese plantaarfleksorite tahtelise lihasjõu produtseerimise võime ei langenud pärast BoNT-A süstide saamist ja pärast kuue kuu möödumist olid hoopis tahtelise lihasjõu produtseerimise näitajad suurenenud. See võib olla tingitud asjaolust, et BoNT-A süstid blokeerisid lihastesse tulevad mittetahtlikud närviimpulsid, mis andis võimaluse treenida ja kasutada lihaseid efektiivsemalt ja paranenud tahtliku kontrolliga. Valentine *et al.* (2016) uuringus võeti lihasbiopsia BoNT-A süste saanud lihastest ning leiti, et nendest lihastest oli

tekinud neurogeenne atroofia. Leiti, et mida rohkem on PCI diagnoosiga laps saanud eelnevalt BoNT-A süste, seda rohkem oli neil lastel vähenenud I tüüpi lihaskiudude hulk. Siiski pole teada, kas selline morfoloogiline muutus põhjustab ka PCI diagnoosiga lastel lihasjõu muutusi.

1.5.4 BoNT-A mõju liigutuslikule tegevusvõimele

BoNT-A süstide eesmärk ei ole ainult leevendada lihaste spastilisust, vaid toetada ka PCI diagnoosiga lapse kehalist aktiivsust ja igapäevaelu tegevustes maksimaalset osalemist (Heinen *et al.*, 2010). Märkimisväärsamad muutused funktsionaalses võimekuses olid nendel BoNT-A süste saanud spastilise diplegia diagnoosiga lastel, kes olid suutelised kõndima. See tähendab, kelle PCI raskusaste jäi vahemikku I-III (Fazzi *et al.*, 2005; Hong *et al.*, 2017 kaudu). Kui teha BoNT-A süste kõndivate PCI diagnoosiga laste hüppeliigese plantaarfleksoritesse, siis paranes nende põlveliigese sirutus kõnni algkontaktis ning hüppeliigese PROM ulatus (Eek & Nimmelmann 2016). Scholtes *et al.* (2007) leidsid samuti, et pärast BoNT-A süste paranes laste kõnnifunktsioon: kõnni keskseisufaasis paranes põlveliigese sirutus. Yap *et al.* (2010) leidsid, et 15/31 uuritavast lapsest suutsid BoNT-A süstimisjärgselt kõnni keskseisufaasis saada täistallatoetuse ning kaks uuritavat suutsid teha kannalööki. Samas on täheldatud, et BoNT-A süstid leevendasid küll lihaste spastilisust, kuid oodatud kõnniparameetrite paranemist ei ilmnunud (Löwing *et al.*, 2016). Colovic *et al.* (2014) leidsid, et BoNT-A süste saanud PCI diagnoosiga lapsed saavutasid parema liigutusliku tegevusvõime, kui hinnata *Gross Motor Function Measure-66* (GMFM-66) testi abil laste erinevaid seismise ja kõnni oskuseid.

Hong *et al.* (2017) leidsid, et GMFM-66 muutused erinevate seismisülesannete juures (D-osas) on kõige märkimisväärsamad 12 nädalat pärast BoNT-A süsti saamist. Yap *et al.* (2010) leidsid, et BoNT-A süstide mõju liigutuslikule tegevusvõimele sõltub süstitava nooremast vanusest ja väiksemast BoNT-A süstide arvust. Muutused GMFM-66 tulemustes ei sõltu ainult BoNT-A süstist, vaid ka sellest, milline on süstimisjärgne sekkumine. Park *et al.* (2010) leidsid, et testi seismisosas olid märkimisväärsamad tulemused nendel PCI diagnoosiga lastel, kelle jalad süstimisjärgselt lahastati.

Käesolevas töös keskendutakse ennekõike asjaolule, milline seos on füsioteraapial ja BoNT-A süstidel liigutusliku funktsionaalsuse kujunemisele.

2.1 Füsioterapeutiline sekkumine pärast BoNT-A süste

Eelnevalt on välja toodud, et BoNT-A süstide efekt sõltub süstimisjärgsest füsioteraapiast (Hong *et al.*, 2017, Jang & Sung, 2014). On leitud, et mida intensiivsem on BoNT-A süstimisjärgne füsioterapeutiline sekkumine, seda parem on hüppeliigese liikuvus PCI spastilise diplegia diagnoosiga lastel (Jang & Sung, 2014). Seda arvatavasti seetõttu, et

hüppeliigese dorsaalfleksiooni sooritamiseks ei ole vaja ületada spastilisust ning seda võimet saab suurendada füsioteraapiaga (Yap *et al.*, 2010). Seetõttu peetakse oluliseks intensiivset füsioterapeutilist sekkumist BoNT-A süsti saanutel lastel (Jang & Sung, 2014).

Kirjanduses pole ühtselt öeldud, millise mahuga peaks olema BoNT-A süstimisjärgne füsioteraapia. Tunnid varieeruvad alates kaks korda nädalas 45 minutit kuni kuus korda nädalas 60 minutit (Park *et al.*, 2010; Bandholm *et al.*, 2012; Jang & Sung, 2014; Colovic *et al.*, 2014; Thomas *et al.*, 2016). Väga erinev on ka füsioteraapia kogukestvus nädalates: alates 6 nädalast kuni 16 nädalani (Bandholm *et al.*, 2012; Elliott *et al.* 2013; Colovic *et al.*, 2014; Thomas *et al.*, 2016). Erinev tundide arv võib tuleneda ka füsioteraapia teenuse kättesaadavusest. Thomas *et al.* (2016) leidsid, et füsioteraapia grupiteenus BoNT-A süstimisjärgselt ei andnud märkimisväärselt erinevat tulemust individuaalset füsioteraapiat saanutega. Lisaks grupiteraapiat saanud lastel oli füsioteraapiateenus paremini kättesaadav.

Käesoleva töö autor on arvamisel, et Eesti tingimustes peaks intensiivne sekkumine tähendama pikaajalisemat füsioteraapiat. Näiteks füsioteraapiat võiks läbi viia kaks korda nädala kestusega vähemalt kümme nädalat, mitte iga päev kahe nädala jooksul. Sobiva lahendusena oleks võimalik kasutada ka grupiteraapiat sama PCI raskusastmega BoNT-A süste saavatele lastele.

2.1.1 Füsioteraapia tunni sisu BoNT-A süstimisjärgselt

Mõningates uuringutes selgitatakse, milline on füsioterapeutiline sekkumine pärast BoNT-A süste. Dai & Demiryürek (2017) töid oma uuringus välja, et süstimisjärgne füsioteraapia sisaldab alajäsemete venitusi, jõuharjutusi, keharaskuse siirdamise harjutusi ning erinevaid propriotseptiivseid ülesandeid. Thomas *et al.* (2016) ja Colovic *et al.* (2014) uuringutes sisaldas füsioteraapiatund samuti kombineeritud sekkumist. Colovic *et al.* (2014) uuringus said lapsed lisaks eelnimetatule hüppeliigese dorsaalfleksiooni abistavad harjutusi, spastilise lihase antagonistlihase tugevdavaid harjutusi, kõnnitreeningut ning koordinatsioonitreeningut. Selline sekkumine BoNT-A süstimisjärgselt andis märkimisväärselt paremad tulemused hüppeliigese AROM-i ja PROM-i suurenemisel ning GMFM-66 skoori paranemisel (Colovic *et al.*, 2014).

On uuritud BoNT-A süsti koosmõju ainult lihasjõudu suurendava treeninguga, mis on andnud funktsionaalsete eesmärkide täitmiseks parema tulemuse kui ainult BoNT-A süstide kasutamine (Elliott *et al.*, 2013). Lisaks erinevatele harjutustele on uuritud, kas tulemustes võib erinevus tekkida seetõttu, et harjutused ei lähe progresseeruvalt raskemaks (ingl *k progressive resistance training*). Leiti, et hüppeliigese plantaarfleksorite maksimaaljõud suurenes ainult

sellel grupil, kes sai BoNT-A süstimisjärgselt progresseeruvat vastupanu treeningut (Bandholm *et al.*, 2012). Käesoleva töö autor järeldeb, et füsioteraapia maht BoNT-A süstimisjärgselt on väga varieeruv. Pole täpselt teada, kas on olemas märkmisväärne seos, millist füsioteraapiat PCI diagnoosiga lapsed BoNT-A süstimisjärgselt saavad, et nende liigutuslik tegevusvõime paraneks ja spastilisus leeveneks.

Ajukahjustusest tingitud lihaste spastilisuse olemasolu ei ole võimalik muuta, eeldusel, et pole tehtud DSR operatsioon. Siiski lubavad kirjanduse andmed eeldada, et PCI diagnoosiga laste lihaste spastilisust saab leevendada, kas ainult füsioterapeutilise sekkumisega või selle kombineerimisel BoNT-A süstidega. Mõlemal sekkumisel on täheldatud positiivseid efekte, kuid on väheuuritud teema, kumb sekkumine on PCI raskusastmeti efektiivsem nii lihaste spastilisusele kui liigutusliku tegevusvõimega seotud eesmärkide täitmisel. Teaduskirjanduses puudub ühtne lähenemine, kui suur peaks olema BoNT-A süstimisjärgne füsioteraapia maht. Lisaks puudub kokkusobiv ja ühte arusaam, millele peaks tähelepanu pöörama füsioterapeut, kui tema vastuvõtule tuleb BoNT-A süstimisjärgne PCI diagnoosiga laps. Teadaolevat pole antud teemat Eestis varem uuritud, kuigi see on aktuaalne, sest igapäevases praktikas tehakse BoNT-A süste PCI diagnoosiga lastele nii Tartus kui Tallinnas.

2. EESMÄRK JA ÜLESANDED

Antud uuringu eesmärgiks oli analüüsida ning võrrelda BoNT-A süstide ja füsioteraapia koostoime ning ainult füsioteraapia mõju 6-12aastaste PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste alajäsemete lihaste spastilisusele ja liigutuslikule tegevusvõimele Eestis.

Töös püstitati järgmised ülesanded:

1. Hinnata BoNT-A süste ja füsioteraapiat saanud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste alajäsemete lihaste spastilisust ning liigutuslikku tegevusvõimet enne BoNT-A süstide saamist ning analüüsida eelmainitud andmete muutusi neli nädalat ja neli kuud hiljem.
2. Hinnata ainult füsioteraapiat saanud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste alajäsemete lihaste spastilisust ning liigutuslikku tegevusvõimet alghindamisel ja neli kuud hiljem ning analüüsida eelmainitud andmete muutusi võrdluses eksperimentaalgruppidega.

Uuringu raames püstitati kolm hüpoteesi:

1. BoNT-A süstide kombineeritud ravi füsioteraapiaga on PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste lihaste spastilisuse leevendamiseks ja liigutusliku tegevusvõime parandamiseks efektiivsem kui ainult füsioterapeutiline sekkumine.
2. BoNT-A süstide järgselt ilmneb lühiajaline efekt neli nädalat pärast BoNT-A süste, mis püsib vähemalt neli kuud pärast BoNT-A süstide saamist.
3. BoNT-A süstide pikaajaline efekt (neli kuud pärast BoNT-A süsti) lihaste spastilisuse leevendamiseks on märkimisväärssem, kui BoNT-A süste kombineerida füsioteraapiaga.

3. METOODIKA

3.1 Vaatlusalused

Antud uuringis osales kokku kümme PCI spastilise dipleegia diagnoosiga last vanuses 6-12 aastat. PCI raskusastmest sõltuvalt jagati lapsed nelja rühma: eksperimentaalgrupp 1 (EG1), kuhu kuulusid III-IV raskusastmega BoNT-A süste saanud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lapsed; kontrollgrupp 1 (KG1), kuhu kuulusid samas vanuses ja PCI raskusastmega sobivad BoNT-A süste mittesaanud lapsed; eksperimentaalgrupp 2 (EG2), kuhu kuulusid I-II raskusastmega BoNT-A süste saanud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lapsed ning kontrollgrupp 2 (KG2), kuhu kuulusid samas vanuses ja PCI raskusastmega BoNT-A süste mittesaanud lapsed. Igal EG1 ja EG2 lapsel on temale sarnane laps vastavalt KG1 ja KG2 gruppides, kes on sobivad vanuse ja GMFCS skoori järgi määratud PCI raskusastme poolest. GMFCS skoori oli lapsele määranud raviarst (neuroloog). Uuringus osalenud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lapsi kirjeldavad andmed on välja toodud Tabelis 1.

Tabel 1. Uuringus osalenud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste antropomeetrilised näitajad ning spastilisuse astmed Tardieu skaala järgi ($\bar{x} \pm SE$).

Grupp	n	Sugu	Keskmine vanus (aastad $\pm SE$)	Kehamass (kg $\pm SE$)	Spastilisuse aste (Tardieu skaala järgi)
EG1	2	M	8,3 \pm 0,6	19,2 \pm 0,8	T1-T2
KG1	2	M	8,0 \pm 2,0	19,5 \pm 0,9	T1-T2
EG2	3	M	9,7 \pm 1,5	35,9 \pm 9,5	T1-T3
KG2	3	M	9,4 \pm 1,4	29,0 \pm 3,0	T1-T3

EG1 eksperimentaalgrupp 1; KG1 kontrollgrupp 1; EG2 eksperimentaalgrupp 2; KG2 kontrollgrupp 2. M-meessugu. Spastilisuse astmed Tardieu skaala järgi: T1- kerge vastupanu kiirele passiivsele liigutusele, T2- tekib selge *catch*, T3- väsisv kloonus (kestab alla 10 sekundi) (Tardieu et al., 1954; Boyd & Graham, 1999 kaudu).

BoNT-A süste alajäsemetesse said Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku neuroloogia osakonna neuroloogi ettekirjutusel viis PCI spastilise dipleegia diagnoosiga last kümnest. Sama neuroloog teostas ka süstimised. Füsioterapeudi vastuvõtule tulid lapsed arsti suunamisel. Ülejäänud viis KG1 ja KG2 kuuluvat last vanemate soovil BoNT-A süste ei saanud.

Alghindamistel registreeriti kõikide laste kehamass, mis on BoNT-A süsti koguse arvutamisel vajalik. Kehapikkust ei mõõdetud, kuna pikkus ega kehamassiindeks ei mõjuta BoNT-A süsti saamise protseduuri. Lisaks osales uuringus ka ratastoolis lapsi, kelle seismistasakaal ning hüppeliigeste nullasendi puudumine ei võimaldanud Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku mõõtmisvahendiga pikkust määrata.

EG1 ja EG2 gruppidesse arvati lapsed, kellel on PCI dipleegia diagnoos, on vanuses 6-12 aastat, saavad regulaarselt füsioteraapiat (Lisa 2) ning saavad alajäsemetesse BoNT-A süste. KG1 ja KG2 vaatlusaluste valiku kriteeriumiteks oli vanus 6-12 aastat, PCI spastilise dipleegia diagnoosi olemasolu, BoNT-A süstide mittesaamine ning füsioteraapiateenuse saamine (Lisa 3). Mõlemasse uuringugruppi kaasati ka lapsed, kes võisid kasutada kõnniabivahendeid (kõnniraam, harkkepid) või liikuda ratastoolis. Uuringusse ei kaasatud lapsi, kes olid PCI hemipareesi või tetrapareesi diagnoosiga; kes kasutasid spastilisuse leevendamiseks mõnda muud meetodit (nt suukaudset ravimit või intratekaalset baclofenpumpa); keda polnud võimalik hinnata kõigil kolmel kohtumisel või lapsi, kes olid saanud eelnevalt kirurgilist sekkumist või olid selle ootejärjekorras.

Uuringusse kaasatud lapsi ja lapsevanemaid informeeriti uuringu eesmärgist. Kõik lapsevanemad ja lugemisoskajad lapsed andsid kirjaliku nõusoleku uuringus vabatahtlikuks osalemiseks. Uuring on saanud kooskõlastatuse Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteega. Protokoll number 266/T-3, 16.01.2017.

3.2 Uurimismeetodid

3.2.1 Tardieu skaala ja põlvede vahekauguse test

On leitud, et PCI diagnoosiga laste puhul on lihaste spastilisuse hindamisel Tardieu skaala ekektiivsem meetod kui Ashworthi skaala (Alhusaini *et al.*, 2010). Gracies *et al.* (2010) leidsid samuti, et PCI diganoosiga laste puhul on Tardieu skaala lihaste spastilisuse hindamiseks reliaabne hindamismeetod, mistõttu kasutati seda ka käesolevas uuringus lihaste spastilisuse hindamiseks (Lisa 1).

Tardieu skaala hõlmab kahte manöövrit: aeglane ja seejärel kiire. Algses juhendis on kirjas ka keskmine kiirus, kuid seda kasutatakse praktikas ainult põlve- ja randmeliigese ekstensorlihaste ning küünarliigese fleksorlihaste hindamisel (Gracies *et al.*, 2010). Tardieu skaalaga hinnati eraldi kolme lihast (lihasgruppi): *m. gastrocnemius*, *m. soleus* ja *hamstring*lihased. Tardieu skaala kasutamisel registreeriti liigesnurgad aeglasel (R2) ja kiirel (R1) liigutusel. R1 näitab liigesnurka, kus tekkis „catch“ ja R2 näitab liigese PROM ulatust. Liigesnurgad mõõdeti manuaalse goniomeetriga (Park *et al.*, 2010). Oluline on hinnata R1 ja R2 liigutuste vahet. Mida suurem on R1 ja R2 liikuvuste vahe, seda väljendunum on lihaste spastilisus (Boyd *et al.*, 2002; Alhusaini *et al.*, 2010 kaudu). Samas tasub jälgida ka R1 ja R2 liigutuste muutusi - et märgata spastilisuse leevenemist, peaksid mõlemad parameetrid suurenema (Park *et al.*, 2014; Chang *et al.*, 2017).

Esialgses ametlikus Tardieu skaala juhendis on öeldud, et mõõdetavat lihast tuleb hinnata kõige lõõgastunumast asendist. Goniomeetri asetusi ei ole täpsustatud (Tardieu *et al.*, 1954; Boyd & Graham, 1999 kaudu) (Lisa 1). Fosang *et al.* (2003) uuringus leiti, et hüppeliigese plantaarfleksorite spastilisuse hindamisel Tardieu skaalaga peaks goniomeetri statsionaarne haar jääma piki pindluud. Antud uuringus asetati goniomeetri keskosa hinnatava jala lateraalsest *malleolusest* 1 cm allapoole. *M. gastrocnemiuse* spastilisuse hindamisel asetati goniomeetri statsionaarne haar maa tasapinnaga paralleelselt, *m. soleuse* puhul piki pindluud. *Hamstring*lihaste spastilisuse hindamisel kõverdati mittehinnatav jalg põlve- ja puusaliigesest. Antud muudatused võeti kasutusele seetõttu, et Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku füsioterapeut on eelnevatel kordadel selliseid goniomeetri asetamisi kasutanud ning igapäevatöös peab säilima võimalus tulemusi eelnevate kordadega võrrelda. Tulemuste kirja panemisel kasutati goniomeetrilt saadud arve. Viimast meetodit kasutas ka Gracies *et al.* (2010) oma teadustöös.

Puusaliigese aduktorlihaste spastilisuse hindamiseks kasutati põlvede vahekauguse testi, mida kasutatakse tihti ka PCI diagnoosiga laste hindamisel. Põlvede vahekauguse testi läbi viimisel esmalt sooritati esmalt puusaliigese maksimaalne abduktsioon aeglasel liigutusel. Mõõdeti mõõdulindiga mediaalsete kondüülide vaheline kaugus. Seejärel tehti sama manööver kiire liigutusega ning mõõdeti tulem (Dormans & Copley, 1998; Alemdaroğlu *et al.*, 2017 kaudu). Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku füsioterapeut on eelnevatel kordadel hinnanud ka ühe jala maksimaalset puusaliigese abduktsiooni, kuid antud töös neid tulemusi ei kajastata. Spastilisuse hindamise ajal lapsed lamasid selili matil lõõgastunult, et saada võimalikult õiged tulemused.

3.2.2 GMFM-66 test

GMFM-66 testi kasutatakse liigutusliku tegevusvõime hindamiseks. Seda on kasutanud ka teised PCI diagnoosiga laste BoNT-A süstide efektiivsust hindavad uuringud (Yap *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2010; Bandholm *et al.*, 2012; Colovic *et al.*, 2014; Dai & Demiryürek, 2017).

Test on jaotatud viide eri ossa (Park *et al.*, 2010):

- A- lamamine ja pööramine
- B- istumine
- C- neljapunktitoetuses liikumine ja põlvitusseis
- D- seismine
- E- kõndimine, jooksmine, hüppamine

Kuna uuringus osales ka ratastoolis lapsi, siis viidi test läbi täiemahuliselt. Hindamisi viis läbi kaks füsioterapeuti: käesoleva töö autor ning Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku füsioterapeut.

3.3 BoNT-A süstimine

BoNT-A süste tehti süstimiseelse rahusti Dormicumiga või lokaalse tuimestuse EMLA-ga. Sobiva tuimestusmeetodi valis neuroloog koos lapsevanematega. EMLA kreem määriti süstitavale piirkonnale neuroloogi poolt. Süstimisprotsessi abistas elektroneuromüograaf, mis aitas kindlaks määrata lihaskõhu asukoha. Süstimisel kasutati Teflon-kattega BoNT-A nõelu (25 mm x 0,30 mm). Vajaliku süstitava BoNT-A koguse arvutas neuroloog lapse kehamassi järgi. BoNT-A süste tehti EG1 ja EG2 laste alajäsemetesse bilateraalselt. Kokkuvõttes tehti BoNT-A süste: *m. gastrocnemius* lihast süstiti 8 jalga/4 lapsel, *m. soleus* lihast 6 jalga/3 lapsel, mediaalsetesse *hamstring*lihastesse 4 jalga/2 lapsel ning aduktorlihastesse 4 jalga/2 lapsel.

3.4 Füsioteraapia ja ortooside kasutamine

Kõik lapsed said füsioteraapiat kodukohas või koduharjutusprogrammi alusel. Füsioterapeudi või lapsevanema andmete kohaselt kasutas kaks BoNT-A süste saanud last ning kolm BoNT-A süste mittesaanud last igapäevaselt AFO-ortoose.

3.5 Uuringu korraldus

EG1 ja EG2 laste testmised viidi läbi Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku neuroloogia osakonnas ning KG1 ja KG2 lastel füsioteraapiateenuse osutamise kohas ajavahemikul 17. jaanuar 2017 kuni 3. jaanuar 2018. EG1 ja EG2 lapsi testiti kolm korda: enne BoNT-A süstide saamist, kontrolluuringul neli nädalat pärast BoNT-A süstide saamist ning pikaajalisema efekti hindamisel neli kuud pärast BoNT-A süstide saamist. KG1 ja KG2 lapsi hinnati kaks korda: alghindamisel ja neli kuud pärast alghindamist. Esimesel kohtumisel tutvustati vaatlusalustele ja lapsevanematele uuringu eesmäärke, korraldust, paluti tutvuda ning seejärel allkirjastada nõusolekuvorm vabatahtlikuks osalemiseks. Testimised viidi läbi kolmapäeviti hommikupoolsetel aegadel.

Uuringukava Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinikus EG1 ja EG2 lastel oli järgnev:

1. Uuritav saabus koos lapsevanemaga Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinikusse arstiga eelnevalt kokkulepitud ajal. Füsioterapid hindasid lapse lihaste spastilisust, liigutuslikku tegevusvõimet ning täpsustasid ortooside kasutamist ning füsioteraapia teenuse saamist.
2. Kui lapsele otsustati teha BoNT-A süstid, siis käesoleva töö autor tutvustas lapsevanemale ja lapsele oma uuringu sisu ja palus allkirjastada nõusolekulehe(d).

3. BoNT-A süstimisprotsessi ettevalmistav osa: süstitavate lihaste määramine, EMLA kreemi peale määramine või Dormicumi manustamine ning lapse kehamassi määramine meditsiinilise elektronkaaluga (täpsusega $\pm 0,1$ kg).
4. BoNT-A süstimisprotsessi toimumine.
5. BoNT-A süstide efektiivsuse hindamiseks uue vastuvõtu aja kokku leppimine.
6. Kordushindamisel keskmiselt neli nädalat ja neli kuud pärast BoNT-A süste: füsioterapeudid hindasid lapse lihaste spastilisust ning liigutuslikku tegevusvõimet.

Uuringukava füsioteraapia teenuse osutamise kohas KG1 ja KG2 lastel oli järgnev:

1. Uuritav saabus koos lapsevanemaga füsioteraapia teenuse osutamise kohta eelnevalt kokkulepitud ajal. Käesoleva töö autor tutvustas lapsevanemale ja lapsele oma uuringu sisu ja palus allkirjastada nõusolekulehe(d).
2. Füsioterapeut(id) hindasid lapse lihaste spastilisust, liigutuslikku tegevusvõimet ning täpsustasid ortooside kasutamist ning füsioteraapia teenuse saamist.
3. Kordushindamisel neli kuud pärast alghindamist: füsioterapeut(id) hindasid lapse lihaste spastilisust ning liigutuslikku tegevusvõimet.

3.6 Andmete statistiline töötlus

Käesoleva uuringu andmete statistiline töötlus tehti tabelarvutusprogrammis Microsoft Excel 2016. Hinnatud arvulistel parameetritel leiti aritmeetiline keskmine (\bar{x}) ja aritmeetilise keskmise standardviga (SE). EG1/EG2 ja KG1/KG2 gruppide vahelisi tulemusi ning ka grupisiseseid muutusi ajas analüüsiti kliinilise efekti suurusega (CES) ja võrreldi tulemuste muutuste protsentväärtusi. CES-i tulemuste tõlgendamisel kasutati järgnevat nivood (Sullivan & Feinn, 2012): *0,5 keskmine; **0,8 suur; ***1,3 väga suur. Kasutatud CES-i valem:

$$s_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

4. TÖÖ TULEMUSED

4.1 Lihaste spastilisuse muutused EG1 grupis neli nädalat pärast BoNT-A süste

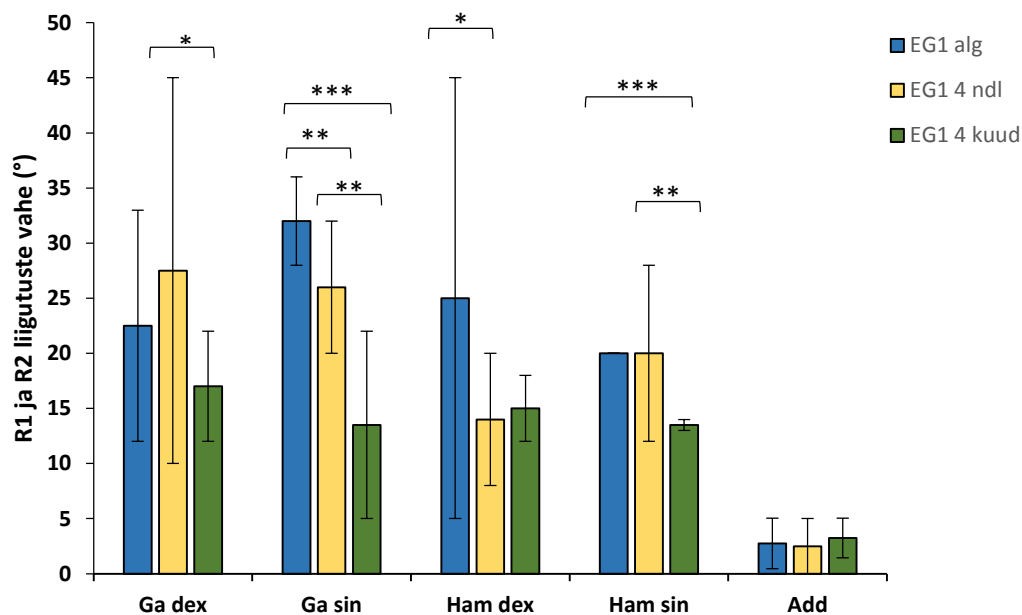
EG1 gruppi kuulusid PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lapsed, kelle PCI raskusaste oli III-IV, ning nad said lisaks füsioteraapiale BoNT-A süste aduktorlihastesse, mediaalsetesse *hamstring*lihastesse ning *m. gastrocnemius*esse. Neli nädalat pärast BoNT-A süste toimusid EG1 grupis kliiniliselt olulised muutused järgnevates parameetrites (Joonis 1 ja Lisa 4):

M. gastrocnemius – Vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,83). Suurenes vasaku jala R2 liikuvusulatus (CES 0,64).

M. soleus – Vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,51). Paremal jalal suurenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,65). Suurenes parema jala R2 liikuvusulatus (CES 1,21).

*Hamstring*lihased – Vähenes parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,53).

Aduktorlihased – Suurenesid R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 1,69 ja 2,36).



Joonis 1. Alajäsemete lihaste spastilisuse muutused ($\bar{x} \pm SE$) PCI spastilise dipleegia III-IV diagnoosiga lastel (n=2) enne, neli nädalat ja neli kuud pärast BoNT-A süste ning spastilisuse muutuste püsimine, *CES $\geq 0,5$; **CES $\geq 0,8$; ***CES $\geq 1,3$.

4.2 Lihaste spastilisuse muutused EG1 grupis neli kuud pärast BoNT-A süste

Neli kuud pärast BoNT-A süste toimusid EG1 grupis muutused järgnevates parameetrites (Joonis 1 ja Lisa 4):

M. gastrocnemius – Suurenes vasaku jala R1 liikuvusulatus (CES 0,78). Vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 1,97).

M. soleus – Suurenes vasaku jala R1 liikuvusulatus (CES 0,62). Vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 2,14). Paremal jalal suurenes R1 liikuvusulatus (CES 0,51).

*Hamstring*lihased – Suurenesid vasaku jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,72 ja 0,51). Vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 13,00). Suurenesid parema jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,72 ja 0,88).

Aduktorlihased – Suurenesid R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,79 ja 1,40).

4.3 Lihaste spastilisuse muutuste püsimine EG1 grupis

Vahemikus neli nädalat kuni neli kuud pärast BoNT-A süste toimusid kliiniliselt olulised muutused järgnevates parameetrites (Joonis 1):

M. gastrocnemius – Suurenes vasaku jala R1 liikuvusulatus (CES 0,86), kuid vähenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 1,20). Vähenes parema jala R2 liikuvusulatus (CES 0,64). Vähenes parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,58).

M. soleus – Suurenes vasaku jala R1 liikuvusulatus (CES 0,76), kuid vähenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 2,74). Suurenes parema jala R1 liikuvusulatus (CES 0,81), kuid vähenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,58).

*Hamstring*lihased – Vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,81). Suurenesid parema jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,61 ja 0,79).

Aduktorlihased – Vähenesid nii R1 kui R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,96 ja 0,88).

4.4 Lihaste spastilisuse muutused KG1 grupis neli kuud pärast alghindamist

KG1 gruppi kuulusid PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lapsed, kelle PCI raskusaste oli III-IV, ning nad said ainult füsioteraapiat (BoNT-A süste nad ei saanud). Neli kuud pärast alghindamist toimusid muutused KG1 grupis järgnevates parameetrites (Lisa 4):

M. gastrocnemius – Suurenes vasaku jala R2 liikuvusulatus (CES 0,71). Vähenes parema jala R1 liikuvusulatus (CES 0,51). Suurenes parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,86).

M. soleus – Vähenes vasaku jala R1 liikuvusulatus (CES 1,00). Veel suurenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,64). Vähenesid parema jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 1,07 ja 1,41). Paremal jalal suurenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,56).

*Hamstring*lihased – Suurenes parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 1,00)

Aduktorlihased – Vähenes R1 liikuvusulatus (CES 0,51) ning vähenes R2 liikuvusulatus (CES 0,88). Suurenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 1,67).

4.5 Lihaste spastilisuse muutuste võrdlus EG1 ja KG1 gruppide vahel neli kuud pärast alghindamist

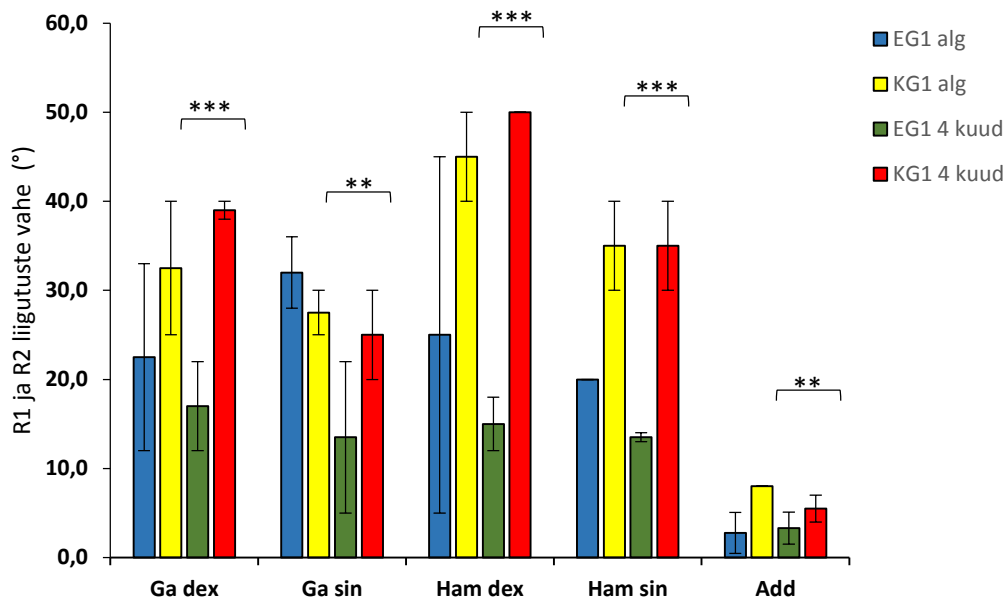
Neli kuud pärast alghindamisi olid EG1 ja KG1 gruppide R1 ja R2 liigutuste vahe parameetrite võrdluse tulemused järgmised (Joonis 2):

M. gastrocnemius – Vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe oli EG1 grupil väiksem võrreldes KG1 grupiga (CES 1,17). Parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe oli samuti EG1 grupil väiksem võrreldes KG1 grupiga (CES 4,31).

M. soleus – Vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe oli EG1 grupil väiksem võrreldes KG1 grupiga (CES 0,99).

*Hamstring*lihased – Vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe oli EG1 grupil väiksem võrreldes KG1 grupiga (CES 4,28). Parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe oli samuti EG1 grupil väiksem võrreldes KG1 grupiga (CES 11,67).

Aduktorlihased – R1 ja R2 liigutuste vahe oli EG1 grupil väiksem võrreldes KG1 grupiga (CES 0,98).



Joonis 2. Alajäsemete lihaste spastilisuse näitajad ($\bar{x} \pm SE$) PCI spastilise dipleegia III-IV diagnoosiga lastel enne ja neli kuud pärast BoNT-A süste (EG1, n=2) võrrelduna KG1 lastega (n=2), **CES $\geq 0,8$; ***CES $\geq 1,3$.

4.6 Lihaste spastilisuse muutused EG2 grupis neli nädalat pärast BoNT-A süste

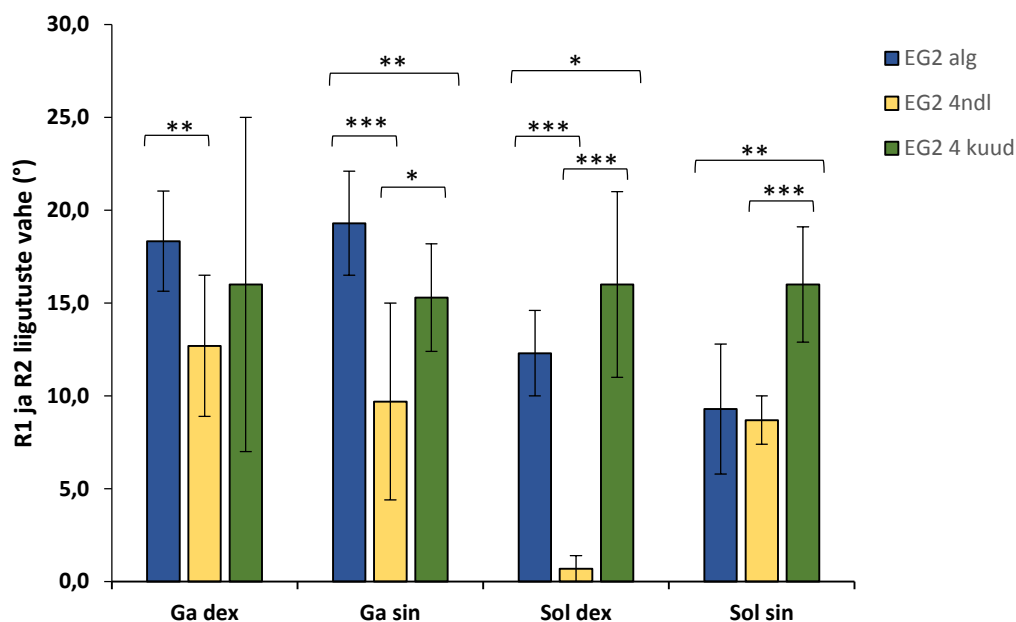
EG2 gruppi kuulusid PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lapsed, kelle PCI raskusaste oli I-II, ning nad said lisaks füsioteraapiale BoNT-A süste *m. gastrocnemius* ja *m. soleus* lihastesse. Neli nädalat pärast BoNT-A süste toimusid EG2 grupis kliiniliselt olulised muutused järgnevates parameetrites (Joonis 3 ja Lisa 5):

M. gastrocnemius – Suurenesid vasaku jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 1,11 ja 0,64). Vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 1,32). Suurenesid ka parema jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 1,07 ja 1,03). Vähenes parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,98).

M. soleus – Suurenesid vasaku jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 1,06 ja 0,96). Suurenesid parema jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 1,97 ja 0,63). Samas vähenes parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 3,93).

*Hamstring*lihased – Suurenes nii vasaku kui parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES vastavalt 0,73 ja 0,62).

Aduktorlihased – Muutused ei omanud kliinilist efekti.



Joonis 3. Alajäsemete lihaste spastilisuse muutused ($\bar{x} \pm SE$) PCI spastilise diplegia I-II diagnoosiga lastel (n=3) enne, neli nädalat ja neli kuud pärast BoNT-A süste ning spastilisuse muutuste püsimine, *CES $\geq 0,5$; **CES $\geq 0,8$; ***CES $\geq 1,3$.

4.7 Lihaste spastilisuse muutused EG2 grupis neli kuud pärast BoNT-A süste

Neli kuud pärast BoNT-A süste toimusid EG2 grupis kliiniliselt olulised muutused järgnevates parameetrites (Joonis 3 ja Lisa 5):

M. gastrocnemius – Suurenesid vasaku jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 1,23 ja 0,89) ning vähenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,80). Suurenesid parema jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,51 ja 0,85).

M. soleus – Suurenesid vasaku jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,57 ja 1,26). Suurenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 1,18). Suurenesid parema jala R1 ja R2 liikuvusulatused (CES vastavalt 0,87 ja 0,88). Suurenes ka parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,54).

*Hamstring*lihased – Muutused ei omanud kliinilist efekti.

Aduktorlihased – Muutused ei omanud kliinilist efekti.

4.8 Lihaste spastilisuse muutuste püsimine EG2 grupis

Vahemikus neli nädalat kuni neli kuud pärast BoNT-A süste toimusid kliiniliselt olulised muutused järgnevates parameetrites (Joonis 3):

M. gastrocnemius – Suurenes vasaku jala R2 liikuvusulatus (CES 0,60) ning R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,77).

M. soleus – Suurenes vasaku jala R2 liikuvusulatus (CES 0,73), kuid suurenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 1,80). Vähenes parema jala R1 liikuvusulatus (CES 0,81), kuid suurenes R1 ja R2 liigutuste vahe (2,47).

*Hamstring*lihased – Muutused ei omanud kliinilist efekti.

Aduktorlihased – Muutused ei omanud kliinilist efekti.

4.9 Lihaste spastilisuse muutused KG2 grupis neli kuud pärast alghindamist

KG2 gruppi kuulusid PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lapsed, kelle PCI raskusaste oli I-II, ning kes said ainult füsioteraapiat (BoNT-A süste nad ei saanud). Neli kuud pärast alghindamist toimusid muutused KG2 grupis järgnevates parameetrites (Lisa 5) :

M. gastrocnemius – Paremal jalal suurenes R2 liikuvusulatus (CES 0,79).

M. soleus – Vähenes vasaku jala R2 liikuvusulatus (CES 0,76).

*Hamstring*lihased – Vähenes vasaku jala R1 liikuvusulatus (CES 5,86). Suurenes vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,55).

Aduktorlihased – Vähenes R1 ja R2 liigutuste vahe (CES 0,73).

4.10 Lihaste spastilisuse muutuste võrdlus EG2 ja KG2 gruppide vahel neli kuud pärast alghindamist

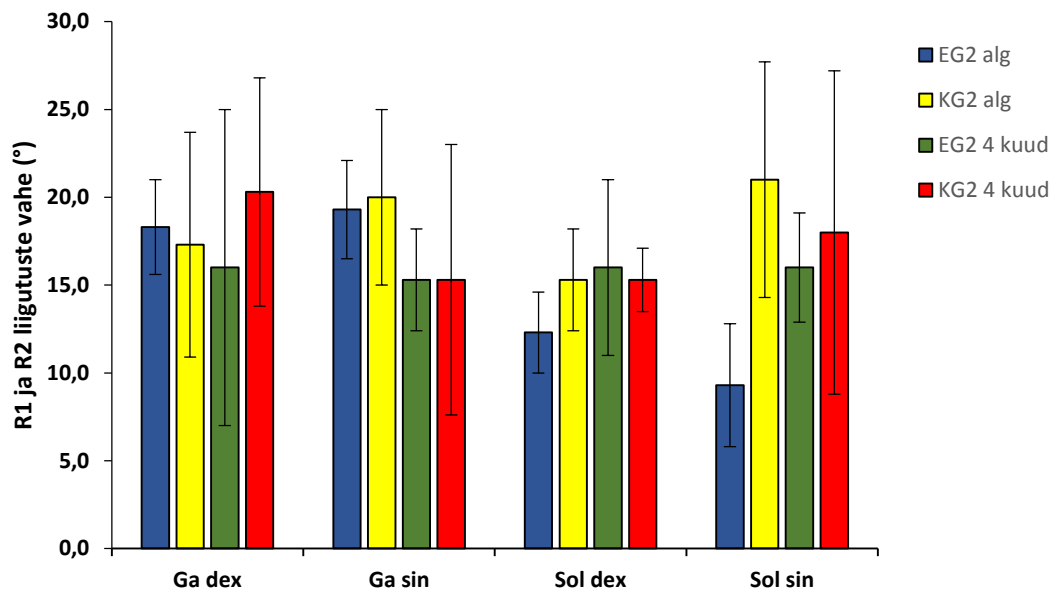
Neli kuud pärast alghindamisi oli R1 ja R2 liigutuste vahe näitaja EG2 ja KG2 gruppide vahel järgmised (Joonis 4):

M. gastrocnemius – Nii vasaku kui parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe gruppide vahel ei omanud kliinilist efekti.

M. soleus – Nii vasaku kui parema jala R1 ja R2 liigutuste vahe gruppide vahel ei omanud kliinilist efekti.

*Hamstring*lihased – Vasaku jala R1 ja R2 liigutuste vahe oli EG2 grupil väiksem võrreldes KG2 grupiga (CES 1,06).

Aduktorlihased – R1 ja R2 liigutuste vahe gruppide vahel ei omanud kliinilist efekti.



Joonis 4. Alajäsemete lihaste spastilisuse näitajad ($\bar{x} \pm SE$) PCI spastilise diplegia I-II diagnoosiga lastel enne ja neli kuud pärast BoNT-A süste (EG2, n=3) võrrelduna KG2 lastega (n=3).

4.11 GMFM-66 muutused pärast BoNT-A süste

GMFM-66 tulemused EG1 grupil ei omanud kliinilist efekti neli nädalat ega neli kuud pärast BoNT-A süste. GMFM-66 tulemuste koguskoor ei suurenenud märkimisväärselt ka KG1 grupil neli kuud pärast alghindamist. GMFM-66 tulemuste koguskoor ei suurenenud märkimisväärselt EG2 grupil neli nädalat ega ka neli kuud pärast BoNT-A süste. GMFM-66 tulemuste koguskoor ei suurenenud märkimisväärselt ka KG2 grupil neli kuud pärast alghindamist.

5. TULEMUSTE ARUTELU

5.1 BoNT-A süstide lühiajaline efekt lihaste spastilisusele

Antud uuringu eesmärgiks oli analüüsida ning võrrelda BoNT-A süstide ja füsioteraapia koostoime ning ainult füsioteraapia mõju 6-12aastaste tserebraalparalüüsi spastilise diplegia diagnoosiga laste alajäsemete lihaste spastilisusele ja liigutuslikule tegevusvõimele Eestis. Olenemata PCI raskusastmest püütakse leevendada lihaste spastilisust võimalikult varakult, et vältida kontraktuuride tekkimist, jalgade deformatsioonide süvenemist ja pidevatest lihasspasmidest tingitud valu (Delgado *et al.*, 2010). Spastilisuse hindamisel on oluline jälgida R1 ja R2 liigutuste vahet. Mida suurem on R1 ja R2 liikuvuste vahe, seda rohkem väljendunud on lihaste spastilisus (Boyd *et al.*, 2002; Alhusaini *et al.*, 2010 kaudu). Samas tasub jälgida ka R1 ja R2 liigutuste muutusi eraldi. Et märgata spastilisuse leevenemist, peaksid mõlemad parameetrid suurenema (Park *et al.*, 2014; Chang *et al.*, 2017).

Käesolevas uuringus olid neli nädalat pärast BoNT-A süste III-IV raskusastmega PCI spastilise diplegia diagnoosiga lastel muutused R1 ja R2 liigutuste vahes *m. gastrocnemius* ja *hamstring*lihastes. R1 ja R2 liigutuste vahe vähenes vastavalt vasakul *m. gastrocnemiuses* 23% ja paremal *hamstring*lihastes lausa 79%. Aduktorlihastes suurenes märkimisväärselt nii R1 (38%) kui R2 (43%) liikuvusulatused mõlemal uuritaval lapsel, mis näitab samuti spastilisuse leevenemist. Samas jäi R1 ja R2 liigutuste vahe võrreldes algandmetega suhteliselt samale tasemele ning ei omanud kliinilist efekti. Seetõttu ongi oluline jälgida ka R1 ja R2 liigutuste muutusi eraldi, mitte ainult liigutuste vahet.

R1 ja R2 liigutuste muutuste hindamist pidasid oluliseks ka Park *et al.* (2010) ja Chang *et al.* (2017) oma teadusuuringutes. Seega saab väita, et BoNT-A süste saanud III-IV raskusastmega PCI spastilise diplegia diagnoosiga lastel vähenes spastilisus *m. gastrocnemiuses*, *hamstring*lihastes kui ka aduktorlihastes. Ebaselge on asjaolu, et nii *m. gastrocnemiuses* kui *hamstring*lihastes tekkis muutus unilateraalselt, kuid käesoleva töö autor on arvamusel, et see on põhjustatud sellest, et mõlemal uuritaval lapsel EG1 grupis oli üks jalg teisega võrreldes rohkem haaratud.

BoNT-A süste saanud I-II raskusastmega PCI spastilise diplegia diagnoosiga lastel ilmnas lühiajaline efekt *m. gastrocnemius* lihases bilateraalset ja *m. soleuses* unilateraalset. R1 ja R2 liigutuste vahe vähenes eelnevalt nimetatud lihastel: paremal *m. gastrocnemiuses* 45%, vasakul *m. gastrocnemiuses* 100% ning parema jala *m. soleuses* 1750%. Viimane suur protsentuaalne muutus on arvatavasti tingitud asjaolust, et neli nädalat pärast BoNT-A süsti muutus kahel lapsel kolmest *m. soleuse* spastilisuse aste T2 pealt T1 peale, mis näitab, et

registreeritavat „*catchi*“ pärast sekkumist enam ei tekkinud. Ebaselge on *m. soleuse* unilateraalne muutus. Kui vaadata kõiki I-II raskusastmega BoNT-A süste saanud laste vasaku jala *m. soleuses* R1 ja R2 näitajaid neli nädalat pärast BoNT-A süste, siis suurenesid mõlemad parameetrid, mis peaks näitama samuti spastilisuse leevenemist. R1 ja R2 liigutuste vahe vähenemine ei omanud vasaku jala *m. soleuse* puhul kliinilist efekti, sest ühel lapsel uuringugrupist R1 ja R2 liigutuste vahe suurenes, mis viitab spastilisuse tõusule, kuigi ka R1 ja R2 eraldi suurenesid, mis viitab spastilisuse leevenemisele. Käesoleva töö autor on arvamusel, et selline tulemus võib olla tingitud ühe võimalusena Tardieu skaalaga „*catchi*“ hindamise tundlikkusest ning lapse suutlikkusest testi ajal piisavalt lõõgastuda.

Antud uuringu lühiajaliste tulemuste efekt spastilisuse leevenemise osas hüppeliigese plantaarfleksorites ühtivad eelnevalt läbiviidud teadustöödega, kus hinnati samamoodi neli kuni kuus nädalat pärast BoNT-A süstide efekti lihaste spastilisusele (Elliott *et al.*, 2013; Jang & Sung, 2014; Park *et al.*, 2014). Chaleat-Valayer *et al.* (2011) leidsid samuti, et Prantsusmaal uuritud 282 PCI diagnoosiga lapsel leevenes BoNT-A süstimisjärgselt lihaste spastilisus neli nädalat pärast süsti märkimisväärselt nii puusa-, põlve- kui ka hüppeliigest ümbritsevates lihastes. Käesolevas töös ilmnes paranemise efekt osades lihastes unilateraalselt ning käesoleva töö autor on arvamusel, et see on tingitud ennekõike asjaolust, et uuringugrupp oli võrreldes näiteks Prantsusmaal tehtud uuringuga palju väiksem ning individuaalsed iseärasused, nagu näiteks ühe kehapoole suurem haaratus, omasid suuremat rolli.

5.2 BoNT-A süstide efekti püsimine

BoNT-A süstide efekt on ajutine, mistõttu osadel lastel korratakse neid regulaarselt (Hong *et al.*, 2017). Teadlaste hulgas puudub ühtne arusaam, kui suur võib olla BoNT-A süstide koguarv ning see arv varieerub kuni lausa 15 süstini (Valentine *et al.*, 2016), mistõttu jälgitakse enne uue tegemist BoNT-A süsti efekti püsimist.

Käesolevas töös oli BoNT-A süste saanud PCI spastilise diplegia III-IV raskusastme diagnoosiga laste puhul oli efekt püsimine rohkem märgata kahel süstisaanud lihasgrupil: neljast nädalast kuni neljanda kuuni jätkus nii vasaku kui parema jala *m. gastrocnemiuses* R1 ja R2 liigutuse vahe vähenemine (92% ja 62%) ning vasaku jala *hamstring*lihastes samamoodi (48%). Parema jala *hamstring*lihastes ilmnes eelnevalt kirjeldatud fenomen, et suurenesid nii R1 (15%) kui R2 (14%) liikuvusulatused, mis näitab samuti spastilisuse leevenemist, olenemata asjaolust, et liigutuste vahe ei omanud kliinilist efekti. Aduktorlihastes R1 ja R2 liigutuste vahe vähenemine ega ka R1 ja R2 liigutuste suurenemine ei püsinud, kui võrrelda nelja nädala ja nelja kuu vahelisi näitajaid. Ilmnes hoopis aduktorlihaste R1 ja R2 liigutuste vahe suurenemine 23%. Käesolevas töös ilmnes osaliselt sarnane tulemus Chaleat-Valayer *et al.* (2011)

teadusuuringule, sest ka nemad leidsid, et BoNT-A süstide efekt kaob kiiremini proksimaalsemates lihastes, näiteks puusaliigese aduktorlihastes.

Käesolevas uuringus selgus, et lühiajaline BoNT-A süstide efekt I-II raskusastme puhul ületab pikaajalise efekti ehk BoNT-A süstide efekti püsimine pärast nelja nädalat selle raskusastme puhul oli madal. Seda näitab asjaolu, et *m. gastrocnemiuse* R1 ja R2 liigutuste vahe vasakul jalal suurenes 37%, *m. soleuses* suurenes sama parameeter vasakul jalal 46% ja paremal lausa 95%, viidates spastilisuse tõusule. See tulemus on osaliselt sama Jang & Sung (2014) tehtud teadusuuringuga, kus ilmnes, et neli nädalat pärast BoNT-A süste on lihaste spastilisuse tase Tardieu skaala järgi langenud, kuid algtase taastus 12 nädalat hiljem. Jang & Sung (2014) ei analüüdinud oma teadustöös eri PCI raskusastmeid eraldi, mida käesolevas uuringus tehti. Käesoleva töö autor on arvamisel, et siinse uuringu puhul ilmnes, et I-II astme puhul ei olnud efekti püsimine pikaajaline, kuna selles uuringugrupis ei saanud ükski laps regulaarset neli kuud kestvat füsioteraapiat, mis oleks toetanud efekti püsimist. Samuti ei kandnud ükski uurimislane õiseid venitusortoose, mis oleks samuti efekti püsimisele kaasa aidanud. Seda kinnitavad ka Yap *et al.* (2010), Elliott *et al.* (2013) ja Dai & Demiryürek (2017) tehtud teadustööd, kus leiti, et BoNT-A süstimisjärgse füsioteraapia ja/või ortooside/lahaste kasutamisel on suurem mõju spastilisuse leevenemisel.

5.3 BoNT-A süstide pikaajaline efekt lihaste spastilisusele

Laste PCI on elukestev krooniline diagnoos, mistõttu on oluline teada pikaajalist BoNT-A süstide efekti (Hong *et al.*, 2017). Käesolevas uuringus olid neli kuud pärast BoNT-A süste III-IV raskusastmega PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lastel muutused R1 ja R2 liigutuste vahes *m. gastrocnemius* ja *hamstring*lihases unilateraalselt. Võrreldes algandmetega vähenes R1 ja R2 liigutuste vahe endiselt vasaku jala *m. gastrocnemiuses* 137% ning vasaku jala *hamstring*lihastes 48%. Parema jala *m. gastrocnemiuse* R1 ja R2 liigutuste vahe ei omanud küll kliinilist efekti, kuid siiski vähenes 32%. Parema jala *hamstring*lihastes ilmnes jällegi ülalpool kirjeldatud fenomen, kus suurenesid mõlemad nii R1 kui R2 liikuvusulatused, mis näitab samuti spastilisuse leevenemist. Näiteks ühel uuritava lapsel oli alghindamisel R1 150° ja R2 155°. Neli kuud hiljem olid samad näitajad suurenenud R1 160° ja R2 172° peale, mis on märkimisväärne edasiareng. Käesoleva töö autor arvab, et uuringugrupi väiksuse tõttu omavad ühe lapse muutused grupisisesele suuremat osakaalu, mistõttu ilmnevad esmapilgul ainult unilateraalsed muutused.

Võrreldes III-IV raskusastmega uuritavaid KG1-ga toimus toimus neli kuud pärast alghindamist paranemine R1 ja R2 liigutuste vahes BoNT-A süste saanud grupi kasuks: võrreldes KG1-e tulemustega olid spastilisuse näitajad BoNT-A süste saanud grupis väiksemad

nii vasaku kui parema jala *m. gastrocnemiuses* (46% ja 56%), *m. soleuses* (60% ja 27%), *hamstring*lihastes (61% ja 70%) ja aduktorlihastes (40%). KG1-s suurenesid kõikide hinnatavate lihaste R1 ja R2 liigutuste vahed, mis näitab, et spastilisus suurenes. See näitab, et PCI spastilise dipleegia diagnoosiga III-IV raskusastme laste puhul on BoNT-A süstide kombineeritud sekkumine füsioteraapiaga efektiivsem sekkumismeetod kui ainult füsioterapeutiline käsitus. Dai & Demiryürek (2017) leidsid samuti, et BoNT-A süstidega kombineeritud sekkumine on puusaliigese aduktorlihaste spastilisuse vähendamisele efektiivsem sekkumine kui ainult BoNT-A süstid, kuid arvesse tuleks võtta ka asjaolu, et selles uuringus kandsid uuringugrupi lapsed kolm nädalat pärast BoNT-A süste puusaliigeste abduktsiooni suurenemist soodustavad lahased. Pin *et al.* (2013) leidsid, et ka raskemate raskusastmetega (III kuni V) spastilise PCI diagnoosiga laste puhul on BoNT-A süstid mediaalsetesse *hamstring*lihastesse ja aduktorlihastesse efektiivne sekkumine puusaliigese korrektse asendi säilitamiseks, kuid nad ei uurinud süstimisjärgse füsioteraapia seost tulemustega. Käesoleva töö autor on arvamisel, et raskemate PCI raskusastmete puhul on väga oluline ennekõike säilitada puusaliigeste õige asend, et ennetada puusaliigeste subluksatsiooni, mistõttu nendel lastel peaks teraapias käsitlema mediaalseid *hamstring*lihaseid ja aduktorlihaseid. Käesolev uuring kinnitas, et BoNT-A süstid koos füsioteraapiaga on aduktorlihaste spastilisuse leevendamisel efektiivsem sekkumine kui ainult füsioterapeutiline sekkumine.

Kirjanduses on rohkem uuritud BoNT-A süstide mõju kõnnivõimeliste PCI diagnoosiga laste *pes equinus* asendile (Colovic *et al.*, 2014; Hong *et al.*, 2017; Chang *et al.*, 2017; Dabrowski *et al.*, 2018), kuid käesoleva töö metoodikaga uuringut käesoleva töö autori andmete kohaselt varasemalt tehtud pole. Käesolevas uuringus selgus, et BoNT-A süste saanud I-II raskusastmega PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lastel ilmnis pikaajaline positiivne efekt vasaku jala *m. gastrocnemiuses*, mille R1 ja R2 liigutuste vahe vähenes 26%. Samas nii vasaku kui parema jala *m. soleuses* R1 ja R2 liigutuste vahe hoopis suurenes vastavalt 41% ja 23%, mis on vastuolus Chang *et al.* (2017) tehtud teadusuuringuga, kus leiti, et spastilisuse vähenemine oli märgata ka 12 nädalat pärast BoNT-A süste, kuid sellel uuringul puudus erinevalt käesoleva tööga kontrollgrupp. Park *et al.* (2010) uuringus oli kontrollgrupp olemas, kuid kõik uuritavad said BoNT-A süste, erinevus seisnes selles, et osad BoNT-A süste saanud laste jalad lahastati efekti suurendamiseks. Käesoleva töö autor usub, et kõnnivõimeliste laste BoNT-A süstide negatiivne efekt spastilisuse leevenemises võis olla ka tingitud asjaolust, et antud uuringus oli kahel lapsel kolmest eelnevas haigusanamneesis rohkem kui kuus kuud tagasi tehtud BoNT-A süstid. Hong *et al.* (2017) ja Dabrowski *et al.* (2018) on oma

teadusuuringutes leidnud, et eelnevate süstide arv on negatiivses korrelatsioonis BoNT-A süstide efektiivsusele.

Käesolevas uuringus tuli välja ka, et võrreldes I-II raskusastmega lapsi neli kuud pärast BoNT-A süste KG2 lastega, kes said ainult füsioteraapiat, siis olulisi erinevusi BoNT-A süstidega kombineeritud sekkumisel ei ilmnenud. See on osaliselt vastuolus Colovic *et al.* (2014) tehtud teadustööga, sest nemad leidsid, BoNT-A koos füsioteraapiaga on efektiivne sekkumine *pes equinus* probleemile PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste puhul. Colovic *et al.* (2014) uuringus puudus kontrollgrupp, mida antud uuringus oli aga olemas. Käesoleva töö autor leiab, et I-II raskusastme puhul ei tulnud antud uuringus gruppidevaheline erinevus niivõrd ilmsiks, kuna tegemist on kergema vormiga ning tulemused ei olnud hinnatavate testidega nii märgatavad, kui on raskema vormi korral.

5.4 Liigutusliku tegevusvõime muutused pärast BoNT-A süste

I-II raskusastmega PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lastel tehakse BoNT-A süste hüppeliigese plantaarfleksoritesse, et parandada liigutuslikku tegevusvõimet: vähendada kõndimiseks vajaminevat energiakulu, suurendada kõnniga läbitavat vahemaad ja parandada kehalist aktiivsust (Brændvik *et al.*, 2017). Ka III-IV raskusastmega PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lastel on BoNT-A süstide tegemisel suurem eesmärk, näiteks vältida immobilisatsiooni teket (Delgado *et al.*, 2010).

Käesoleva uuringu tulemusena ei ilmnenud, et pärast BoNT-A süste oleks EG1 ja EG2 lastel liigutuslik tegevusvõime märkimisväärselt suurenenud. Vaatamata sellele oli osadel uuritavatel mõningaid liigutusi või ülesandeid, näiteks matil istuvast asendist madalale pingile istumise manöövri sooritamine (III-IV raskusastme puhul) või kümme sekundit ühel jalal seismine (I-II raskusastme puhul), pärast BoNT-A süste kergem sooritada. III-IV raskusastmega BoNT-A süste saanud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste GMFM-66 keskmine koguskoor muutus 47,35 punkti pealt nii neli nädalat kui neli kuud hiljem 47,50 punkti peale. Ka sama raskusastmega KG1 PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste GMFM-66 testis edasimineku oli minimaalne: 47,50 punkti pealt 46,44 punkti peale.

I-II raskusastmega BoNT-A süste saanud PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste GMFM-66 keskmine koguskoor muutus neli nädalat pärast BoNT-A süste 96,0 pealt 97,35 peale, kuid neli kuud hiljem koguskoori keskmine langes 94,7 peale. Sama raskusastmega (KG2) PCI spastilise dipleegia diagnoosiga laste GMFM-66 testis muudatusi nelja kuuga ei toimunud.

Käesoleva töö autor on arvamisel, et minimaalne edasimineku liigutuslikus tegevusvõimes nii BoNT-A süste koos füsioteraapiaga kui ainult füsioteraapiat saanud gruppides tuleneb arvatavasti asjaolust, et PCI on niivõrd keerukas ja püsiv diagnoos, mistõttu neli nädalat või neli kuud on liiga väike aeg märkimisväärsimate tulemuste saavutamiseks. Seda kinnitab ka Löwing *et al.* (2016) oma teadusuuringus, kus ilmnis, et alles 24 kuud pärast BoNT-A süste oli märgata enamikel uuringus osalenud PCI diplegia diagnoosiga lastel oluline efekt liigutusliku tegevusvõimega seotud eesmärkide täitmisel. Park *et al.* (2010) leidsid, et GMFM-66 testi seismisosas olid märkimisväärsamad tulemused nendel PCI spastilise diplegia diagnoosiga lastel, kelle jalad BoNT-A süstimisjärgselt lahastati. Käesoleva töö autor leiab, et edaspidistes Eestist tehtavates BoNT-A efektiivsust välja selgitavates teadusuuringutes tuleks rohkem keskenduda sellele, milline on BoNT-A süstimisjärgne sekkumine ja selle mõju liigutusliku tegevusvõime parandamisele. Eek & Nimmelmann (2016) leidsid, et kõndivate laste puhul pärast hüppeliigese plantaarfleksoritesse BoNT-A süstide tegemist paranes nende PCI diagnoosiga laste kõnniparameetrite näitajad ehk liigutuslik tegevusvõime. Käesolevas uuringus küll hinnati laste kõndi visuaalselt, kuid selle põhjal ei saa paikapidavaid tulemusi välja tuua, kuna lapsi ei hinnatud 2D kõnnianalüüsiga, nagu tegid seda Eek & Nimmelmann (2016) oma teadusuuringus. Jang & Sung (2014) ning ka Colovic *et al.* (2014) leidsid, et märkimisväärne edasiareng liigutuslikus tegevusvõimes on seotud füsioteraapia sagedusega BoNT-A süstimisjärgselt, kuigi käesolevas uuringus kontrolliti, et kõik uuritavad saaksid füsioteraapiat, siis teenuse sagedus ja tehtav terapeutiline sekkumine polnud täielikult jälgitavad.

5.5 Füsioteraapia seos lihaste spastilisuse ja liigutusliku tegevusvõime muutustega

Käesoleva uuringu raames püüti jälgida, millist füsioterapeutilist sekkumist EG1/EG2 ning KG1/KG2 lapsed saavad (Lisa 4-5). Käesolevas töös selgus, et kõik PCI diagnoosiga lapsed said kombineeritud füsioterapeutilist sekkumist, mis tähendab, et sekkumismeetoditena kasutati nii venitust- kui jõutreeningut, mis ühtib Dai & Demiryürek (2017), Thomas *et al.* (2016) ja Colovic *et al.* (2014) teadustöödega. Pole teada, kas on oluline pärast BoNT-A süste teha rohkem venitusharjutusi või hoopis tuleks keskenduda lihaste jõudlust suurendavatele harjutustele. Käesolevas töös polnud võimalik tagada ka kõikidele uuritavatele PCI diagnoosiga lastele neli kuud kestvat füsioteraapiateenust, mis võis mõjutada uuringutulemusi.

5.6 Uuringu limiteerivad faktorid ja praktilised väljundid

Käesoleva magistr töö peamiseks limiteerivaks faktoriks võib pidada asjaolu, et uuringus osalejate arv oli väike: kokku osales kümme PCI spastilise diplegia diagnoosiga last. See on ennekõike tingitud sellest, et paljusid lapsi polnud võimalik hinnata kõigil kolmel

kohtumisel, osadel BoNT-A süsti saanutel lastel puudus tema vanusele ja PCI raskusastmele sobiv laps KG1-s või KG2-s ning osad lapsed said lisaks mingit teist lihaste spastilisuse leevendamise ravi (nt suukaudne baclofen). Lisaks võib uuringu puudusena välja tuua spastilisust mõjutavad faktorid: pikk autosõit Tartusse, lapse halb tuju ning lapse unisus, millega oli uuringut planeerides keeruline arvestada ja mis raskendasid hinnatavate testide sooritamist. Käesoleva magistritöö tugevuseks võib pidada asjaolu, et seni teadaolevad teaduspõhised andmed BoNT-A süstide ja füsioteraapia koosmõju kohta Eestis puuduvad ning on üldiselt vähe uuritud.

Käesoleva uuringu peamine praktiline väärtus seisneb selles, et lastele tehti spetsiaalseid teste, mistõttu said lapsevanemad informatsiooni oma lapse funktsionaalse võimekuse tasemest. Lisaks said lapsevanemad individuaalset tagasisidet BoNT-A süstide lühi- kui pikaajalisest mõjust oma lapse lihaste spastilisusele ning said teada, kas seeläbi suudab laps mingeid tegevusi paremini sooritada.

Antud magistritööd saavad kasutada eelkõige laste PCI-ga tegelevad spetsialistid (laste füsioterapeudid, tegevusterapeudid, neuroloogid, jt), kes saavad teha nii lastele kui lapsevanematele selgitustööd BoNT-A efektiivsuse ja seda mõjutavate faktorite kohta.

Käesolev uuring oli Eestis esmakordne, mistõttu saab selle alusel teha edaspidiseid suuremahulisemaid uuringuid. Käesoleva töö autori arvamuse kohaselt võiks edaspidistes BoNT-A efektiivsust hindavates uuringutes jälgida ning analüüsida BoNT-A süstimisjärgse AFO-ortooside kandmise seost saadud tulemustega. Raskemate raskusastmete puhul võiks püüda leida ka seoseid seisulauas seismise sageduse ja BoNT-A süstide oletatava efektiivsuse kohta. Võiks analüüsida ka seoseid, mis tulenevad eelnevate BoNT-A süstide arvust ja mõju lihaste spastilisuse leevendamisele. Kindlasti tasuks ka välja selgitada, kuidas BoNT-A süstid mõjuvad hemipareetiliste ja tetrapareetiliste PCI vormide puhul Eestis.

6. JÄRELDUSED

1. PCI spastilise dipleegia diagnoosiga I-II ja III-IV raskusastme laste spastilisuse leevenemise lühiajaline efekt ilmneb neli nädalat pärast BoNT-A süste.
2. PCI spastilise dipleegia diagnoosiga III-IV raskusastme laste spastilisuse leevenemise pikaajaline efekt ilmneb neli kuud pärast BoNT-A süste.
3. PCI spastilise dipleegia diagnoosiga I-II raskusastme laste spastilisuse leevendamise pikaajalist efekti neli kuud pärast BoNT-A süste ei ilmne.
4. PCI spastilise dipleegia diagnoosiga III-IV raskusastme laste puhul on BoNT-A süstide kombineeritud ravi füsioteraapiaga spastilisuse leevendamisele efektiivsem sekkumine kui ainult füsioterapeutiline sekkumine.
5. PCI spastilise dipleegia diagnoosiga I-II raskusastme laste puhul BoNT-A süstide kombineeritud ravi füsioteraapiaga ei ole märkimisväärselt efektiivsem sekkumine kui ainult füsioterapeutiline käsitlus.
6. Olenemata PCI raskusastmest nelja kuuga liigutuslikus tegevusvõimes märkimisväärsed muutused ei toimu, olenemata asjaolust, kas ravi on kombineeritud või ainult füsioteraapia.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Alemdaroğlu E, Özbudak SE, Mandiroğlu S, Biçer SA, Özgirgin C, et al. Predictive Factors for Inpatient Falls among Children with Cerebral Palsy. *Journal of Pediatric Nursing* 2017; 32: 25-31.
2. Alhusaini AA, Dean CM, Crosbie J, Shepherd RB, Lewis J. Evaluation of Spasticity in Children With Cerebral Palsy Using Ashworth and Tardieu Scales Compared With Laboratory Measures. *Journal of Child Neurology* 2010; 25: 1242-1247.
3. Bandholm T, Jensen BR, Nielsen LM, Rasmussen H, Bencke J, et al. Neurorehabilitation with versus without resistance training after botulinum toxin treatment in children with cerebral palsy: A randomized pilot study. *NeuroRehabilitation* 2012; 30: 277-286.
4. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, et al. Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2005; 47: 571-576.
5. Boyd RN & Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *European Journal of Neurology* 1999; 6: 23-35.
6. Brændvik SM, Roeleveld K, Andersen GL, Raftemo AER, Ramstad K, *et al.* The WE-Study: does botulinum toxin A make walking easier in children with cerebral palsy?: Study protocol for randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 1-9.
7. Chang HJ, Hong BY, Lee SJ, Lee S, Park JH, *et al.* Efficacy and safety of letibotulinum toxin A for the treatment of dynamic equinus foot deformity in children with cerebral palsy: randomized controlled trial. *Toxins* 2017; 9: 1-11.
8. Colovic H, Dimitrijevic L, Stankovic I, Nikolic D, Radovic-Janosevic D, et al. The effects of botulinum toxin type A on improvement and dynamic spastic equinus correction in children with cerebral palsy – preliminary results. *Archives of Medical Science* 2014; 10: 979- 984.
9. Dabrowski E, Bonikowski M, Gormeley M, Volteau M, Picaut P, *et al.* Abobotulinumtoxin A efficacy and safety in children with equinus foot previously treated with botulinum toxin. *Pediatric Neurology* 2018. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.12.013.
10. Dai AI, Aksoy SN, Demiryürek AT. Comparison of Efficacy and Side Effects of Oral Baclofen Versus Tizanidine Therapy with Adjuvant Botulinum Toxin Type A in

- Children With Cerebral Palsy and Spastic Equinus Foot Deformity. *Journal of Child Neurology* 2016; 31: 184-189.
11. Dai AI & Demiryürek AT. Serial Casting as an Adjunct to Botulinum Toxin Type A Treatment in Children With Cerebral Palsy and Spastic Paraparesis With Scissoring of the Lower Extremities. *Journal of Child Neurology* 2017; 32: 671- 675.
 12. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, Ashwal S, Fehlings DL, *et al.* Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* 2010; 74: 336-343.
 13. Elliott C, Williams SA, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, *et al.* Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disability and Rehabilitation* 2013; 35: 596-605.
 14. Eek MN & Himmelmann K. No decrease in muscle strength after bontulinium nuerotoxin-A injections in children with cerebral palsy. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016; 10: 1-7.
 15. Fosang AL, Galea MP, McCoy AT, Reddihough DS, Story I. Measures of muscle and joint performance in the lower limb of children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003; 45: 664-670.
 16. Giagazoglou P, Arabatzi F, Dipla K, Liga M, Kellis E. Effect of a hippotherapy intervention programm on static balance and strength in adolecents with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities* 2012; 33:2265-2270.
 17. Gonnade N, Lokhande V, Aiji M, Gaur A, Shukla K. Phenol versus botulinium toxin A injection in ambulatory cerebral palsy spastic diplegia: a comparative study. *Journal of Pediatric Neurosciences* 2017; 12: 338-343.
 18. Gracies JM, Burke K, Clegg NJ, Browne R, Rushing C, *et al.* Reliability of the Tardieu scale for assessing spasticity in children with cerebral palsy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2010; 91: 421-428.
 19. Hasnat MJ & Rice JE. Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 13: 1-47.
 20. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, *et al.* The updated european consensus 2009 on the use of botulinum toxin for children with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2010; 14: 45–66.
 21. Hong BY, Chang HJ, Lee SJ, Lee S, Park JH, *et al.* Efficacy of Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Spastic Equinus in Children with Cerebral Palsy—A Secondary Analysis of the Randomized Clinical Trial. *Toxins* 2017; 9: 1-10.

22. Howard J, Soo B, Graham HK, Boyd RN, Reid S, *et al.* Cerebral palsy in Victoria: motor types, topography and gross motor functions. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2005; 41: 479-483.
23. Jang DH & Sung IY. The influence of physical therapy and anti-botulinum toxin antibody on the efficacy of botulinum toxin-A injections in children with spastic cerebral palsy. *Developmental Neurorehabilitation* 2014; 17: 414-419.
24. Lucena-Anton D, Rosety-Rodriguez I, Moral-Munoz JA. Effects of a hippotherapy intervention on muscle spasticity in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2018; 31: 188-192.
25. Löwing K, Thews K, Haglund-Åkerlind Y, Gutierrez-Farewik EM. Effects of Botulinum Toxin-A and Goal-Directed Physiotherapy in Children with Cerebral Palsy GMFCS Levels I & II. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics* 2016; 1-15.
26. Mesterman R, Gorter JW, Harvey A, Lockhart J, McEwen-Hill J. Botulinum Toxin Type A in Children and Adolescents With Severe Cerebral Palsy: A Retrospective Chart Review. *Journal of Child Neurology* 2014; 29: 210-213.
27. Miller MM, Ray JM, Scott van Zant R. The effects of Astym Therapy on Child with spastic diplegic cerebral palsy. *Clinical Medicine Insights* 2017; 13: 1-5.
28. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of spasticity in adults and children. *Seminars in Neurology* 2016; 36: 64–72.
29. Palisano RJ, Rosenbaum P, Walter S, Russel D, Wood E, *et al.* Development and reliability of a system, to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1997; 45: 113-120.
30. Park ES, Rha D, Yoo JK, Kim SM, Chang WH, *et al.* Short-Term Effects of Combined Serial Casting and Botulinum Toxin Injection for Spastic Equinus in Ambulatory Children with Cerebral Palsy. *Yonsei Medical Journal* 2010; 51: 579-584.
31. Park ES, Sim E, Rha DW, Jung S. Architectural changes of gastrocnemius muscle after botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. *Yonsei Medical Journal* 2014; 55: 1406-1412.
32. Park EY & Kim WH. Effect of neurodevelopmental treatment-based physical therapy on the change of muscle strength, spasticity, and gross motor function in children with spastic cerebral palsy. *Journal of Physical Therapy Science* 2017; 29: 966-969.
33. Pin TW. Effectiveness of static weight-bearing exercises in children with cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy* 2007; 19: 62-73.

34. Pin TW, Elmasry J, Lewis J. Efficacy of botulinum toxin A in children with cerebral palsy in Gross Motor Function Classification System levels IV ja V: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013; 55: 304-313.
35. Robinson MN, Peake LJ, Ditchfield MR, Reid SM, Lanigan A, et al. Magnetic resonance imaging findings in a population-based cohort of children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2009; 51: 39-45.
36. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW, et al. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 2003; 111: 89-97.
37. Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL, Speth LA, Maathuis CG, et al. Effect of multilevel botulinum toxin A and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy. *Pediatric Neurology* 2007; 36: 30-39.
38. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for treatment of spasticity. *Neurology* 2008; 70: 1691-1698.
39. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, et al. Best Clinical Practice in Botulinum Toxin Treatment for Children with Cerebral Palsy. *Toxins* 2015; 7: 1629-1648.
40. Stelmach T, Rein R, Tali R, Kinkar M, Talvik T, *et al.* Laste tserebraalparalüüsi esinemissagedus Tartu linnas ja maakonnas. *Eesti Arst* 2001; 80: 12–18.
41. Sullivan GM & Feinn R. Using effect size – or why the p value is not enough. *Journal of Graduate Medical Education* 2012; 4: 279-282.
42. Theis N, Korff T, Kairon H, Mohagheghi AA. Does acute passive stretching increase muscle length in children with cerebral palsy? *Clinical Biomechanics* 2013;28: 1061-1067.
43. Thomas RE, Johnston LM, Sakzewski L, Kentish MJ, Boy RN. Evaluation of group versus individual physiotherapy following lower limb intra-muscular Botulinum Toxin-Type A injections for ambulant children with cerebral palsy: A single-blind randomized comparison trial. *Research in Developmental Disabilities* 2016; 53-54: 267-278.
44. Tupimai T, Peungsuwan P, Prasertnoo J, Yamauchi J. Effect of combining passive muscle stretching and whole body vibration on spasticity and physical performance of children and adolescents with cerebral palsy. *The Journal of Physical Therapy Science* 2017; 28: 7-13.
45. Valentine J, Stannage K, Fabian V, Ellis K, Reid S, et al. Muscle histopathology in children with spastic cerebral palsy receiving botulinum toxin type A. *Muscle & Nerve* 2016; 53: 407-414.

46. Williams S, Reid S, Elliott C, Shipman P, Valentine J. Muscle volume alterations in spastic muscles immediately following botulinum toxin type-A treatment in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013; 55: 813-820.
47. Yap R, Majnemer A, Benaroch T, Cantin MA. Determinants of responsiveness to botulinum toxin, casting, and bracing in the treatment of spastic equinus in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010; 52: 186-193.

LISAD

LISA 1. Tardieu skaala (Tardieu et al., 1954; Boyd & Graham, 1999 kaudu)

Velocity of stretch: once velocity is chosen for a muscle, it remains the same for all tests

V1 As slow as possible (slower than the natural drop of the limb segment under gravity)

V2 Speed of the limb segment falling under gravity

V3 As fast as possible (faster than the rate of the natural drop of the limb segment under gravity)

Quality of muscle reaction (X)

0 No resistance throughout the course of the passive movement

1 Slight resistance throughout the course of passive movement, no clear 'catch' at a precise angle

2 Clear catch at a precise angle, interrupting the passive movement, followed by release

3 Fatiguable clonus (< 10 s when maintaining the pressure) appearing at a precise angle

4 Unfatiguable clonus (> 10 s when maintaining the pressure) at a precise angle

5 Joint immovable

Angle of muscle reaction (Y)

Measured relative to the position of minimal stretch of the muscle (corresponding to angle zero) for all joints except hip where it is relative to the resting anatomical position.

Lower limb: to be tested in a supine position, at the recommended joint positions and velocities

Hip Extensors (knee extended, V3)

Adductors (Hip flexed/knee flexed, V3)

External rotators (knee flexed by „go”, V3)

Internal rotators (knee flexed by „go”, V3)

Extensors (hip flexed by go”, V2)

Flexors (hip flexed, V3)

Plantarflexors (knee flexed/extended by „go”, V3)

Knee

Ankle

Grading is always done at the same time of day, using a constant position of the body for a given limb. Other joints, particularly the neck, must remain in a constant position throughout the assessment and from one test to another. For each muscle group, reaction to stretch is rated at a specified stretch velocity with two parameters (X, Y).

LISA 2. BoNT-A süste saanud laste füsioteraapia tunni sisu

	EG1 I laps	EG1 II laps	EG2 III laps	EG2 IV laps	EG2 V laps
<i>Hamstring</i> lihaste venitamine	x		x	x	x
Aduktorlihaste venitamine	x			x	
Plantaarfleksorite venitamine	x		x	x	x
Keharaskuse siirdamine	x		x	x	x
Kehatüvelihaste tugevdamine	x		x	x	
Reie nelipealihaste tugevdamine	x		x	x	
<i>Hamstring</i> lihaste tugevdamine	x				
Dorsaalfleksorite tugevdamine	x		x	x	x
Planaarfleksorite tugevdamine	x		x		x
Puusasirutajate tugevdamine	x		x	x	
Muu: ülakeha sirutus ja rotatsioon harjutused	x				
Muu: põialihaste tugevdamine			x		
Muu: kõnnimustri harjutused			x		

LISA 3. BoNT-A süste mittesaanud laste füsioteraapia tunni sisu

	KG1 I laps	KG1 II laps	KG3 IIIlaps	KG3 IVlaps	KG3 Vlaps
<i>Hamstring</i> lihaste venitamine	x	x	x	x	x
Aduktorlihaste venitamine	x	x	x		
Plantaarfleksorite venitamine	x	x		x	x
Keharaskuse siirdamine	x	x	x	x	x
Kehatüvelihaste tugevdamine	x	x	x		x
Reie nelipealihaste tugevdamine	x	x	x		
<i>Hamstring</i> lihaste tugevdamine		x	x		
Dorsaalfleksorite tugevdamine			x	x	x
Planaarfleksorite tugevdamine	x	x	x	x	x
Puusasirutajate tugevdamine	x	x	x		
Muu: ülakeha sirutus ja rotatsioon harjutused					
Muu: puusasirutajate venitamine			x		
Muu: kõnnimustri harjutused				x	
Muu: tasakaaluharjutused					x

LISA 4. Keskmised (\pm SE) goniomeetriga registreeritud R1 ja R2 liigesnurgad kraadides PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lastel EG1 ja KG1 gruppides (n=5) alghindamisel ja neli kuud pärast.

	Ga sin R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ga sin R2 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ga dex R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ga dex R2 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ham sin R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ham sin R2 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ham dex R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ham dex R2 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ad R1(cm)	Ad R2(cm)
EG1 enne	61,0 \pm 9,0	93,0 \pm 5,0	62,5 \pm 12,5	85,0 \pm 23,0	120,0 \pm 30,0	140,0 \pm 30,0	115,0 \pm 35,0	140,0 \pm 15,0	15,5 \pm 3,5	12,8 \pm 5,8
KG1 enne	62,5 \pm 12,5	90,0 \pm 10,0	50,0 \pm 20,0	82,5 \pm 12,5	110,0 \pm 10,0	145,0 \pm 5,0	105,0 \pm 15,0	150,0 \pm 10,0	19,5 \pm 4,5	11,5 \pm 4,5
EG1 4kuud	74,0 \pm 14,0*	87,5 \pm 22,5	61,0 \pm 11,0	78,0 \pm 16,0	143,0 \pm 11,0*	156,5 \pm 11,5*	143,0 \pm 17,0*	158,0 \pm 14,0**	21,8 \pm 2,8***	18,5 \pm 4,5*
KG1 4kuud	55,0 \pm 15,0	80,0 \pm 10,0*	38,0 \pm 12,0*	77,0 \pm 13,0	110,0 \pm 10,0	145,0 \pm 5,0	100,0 \pm 10,0	150,0 \pm 10,0	14,5 \pm 3,5**	9,0 \pm 2,0*
EG1 eksperimentaalgrupp 1; KG1 kontrollgrupp 1. Ga- <i>m.gastrocnemius</i> ; ham- <i>hamstring</i> lihased; ad- aduktorlihased. R1- kiire liigutus ja R2- aeglane liigutus. Välja on toodud kraadid goniomeetrilt. *CES \geq 0,5; **CES \geq 0,8; ***CES \geq 1,3, erinevus võrreldes alghindamisega.										

LISA 5. Keskmised (\pm SE) goniomeetriga registreeritud R1 ja R2 liigesnurgad kraadides PCI spastilise dipleegia diagnoosiga lastel EG2 ja KG2 gruppides (n=5) alghindamisel ja neli kuud pärast.

	Ga sin R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ga sin R2 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ga dex R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Ga dex R2 ($^{\circ}\pm$ SE)	Sol sin R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Sol sin R2 ($^{\circ}\pm$ SE)	Sol dex R1 ($^{\circ}\pm$ SE)	Sol dex R2 ($^{\circ}\pm$ SE)
EG2 enne	72,3 \pm 3,8	91,7 \pm 1,7	70,7 \pm 6,4	89,0 \pm 3,8	83,3 \pm 3,3	92,7 \pm 1,5	82,7 \pm 3,7	95,0 \pm 2,9
KG2 enne	83,3 \pm 5,2	103,3 \pm 2,4	81,3 \pm 4,1	98,7 \pm 2,4	92,7 \pm 8,2	113,7 \pm 4,5	98,7 \pm 5,7	114,0 \pm 3,1
EG2 4 kuud	85,3 \pm 7,7**	100,7 \pm 8,1*	81,3 \pm 15,8*	97,3 \pm 7,1**	89,3 \pm 7,9*	105,3 \pm 8,1**	90,7 \pm 6,6**	106,7 \pm 10,5**
KG2 4 kuud	87,3 \pm 5,2	102,7 \pm 2,7	84,0 \pm 7,0	104,3 \pm 5,4*	91,3 \pm 9,7	109,3 \pm 1,3*	96,7 \pm 4,8	112,0 \pm 5,8

EG2 eksperimentaalgrupp 2; KG2 kontrollgrupp 2. Ga- *m. gastrocnemius*; sol- *m. soleus*. R1- kiire liigutus ja R2- aeglane liigutus. Välja on toodud kraadid goniomeetrilt. .

*CES \geq 0,5; **CES \geq 0,8; ***CES \geq 1,3, erinevus võrreldes alghindamisega.

TÄNUAVALDUS

Täna oma juhendajaid Monika Metsa, Karin Jesset ja Jelena Sokku pühendatud aja, kannatliku meele ning asjakohaste paranduste eest.

Täna meeldiva koostöö, asjalike nõuannete ja heade soovide eest Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku neuroloogi Aita Napat.

Olen tänulik kõikidele uuringus osalenud lastele ja nende lastevanematele.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Sandra Pügi, (sünnikuupäev: 29.12.1993):

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

„Botulismi neurotoksiin tüüp-A süstid kombineeritult füsioteraapiaga – mõju spastilise dipleegia diagnoosiga laste alajäsemete lihaste spastilisusele ja liigutuslikule tegevusvõimele“, mille juhendajateks on Monika Mets, Jelena Sokk ja Karin Jesse,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 14.05.2018